

# АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 3 (54), сентябрь 2018 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

**Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)**

## При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

## Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин  
Н.А. Лян

## Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

## Научный консультант

Р.Я. Мешкова

## Редакционная коллегия

М.М. Абелевич – <i>Нижний Новгород</i>	А.В. Кудрявцева – <i>Москва</i>
Э.Б. Белан – <i>Волгоград</i>	Л.В. Лусс – <i>Москва</i>
О.В. Борисова – <i>Самара</i>	Т.Г. Маланичева – <i>Казань</i>
Е.А. Бородулина – <i>Самара</i>	Н.В. Малюжинская – <i>Волгоград</i>
В.А. Булгакова – <i>Москва</i>	Т.П. Маркова – <i>Москва</i>
А.В. Жестков – <i>Самара</i>	Н.Б. Мигачёва – <i>Самара</i>
О.В. Зайцева – <i>Москва</i>	Д.Ю. Овсянников – <i>Москва</i>
А.Л. Заплатников – <i>Москва</i>	А.Н. Пампура – <i>Москва</i>
И.Н. Захарова – <i>Москва</i>	Д.В. Печкуров – <i>Самара</i>
А.В. Караулов – <i>Москва</i>	В.А. Ревякина – <i>Москва</i>
И.В. Кондратенко – <i>Москва</i>	Г.И. Смирнова – <i>Москва</i>
Н.Г. Короткий – <i>Москва</i>	Р.Ф. Хакимова – <i>Казань</i>
И.М. Корсунская – <i>Москва</i>	М.А. Хан – <i>Москва</i>
	А.А. Чебуркин – <i>Москва</i>

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Ассоциация детских аллергологов  
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: [www.adair.ru](http://www.adair.ru)  
E-mail: [adair@adair.ru](mailto:adair@adair.ru)

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.09.2018 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

# ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 54 • Number 3 • September 2018

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

## Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

<b>With support of</b>	Kazan State Medical University Samara State Medical University Institute for Advanced Studies of Federal Medical-Biological Agency of Russia	
<b>Editor-in-Chief</b>	Smolkin Yuri S., <i>Moscow, Russia</i>	
<b>Associate Editor</b>	Lyan Natalya A., <i>Moscow, Russia</i>	
<b>Chief Scientific Consultant</b>	Balabolkin Ivan I., <i>Moscow, Russia</i>	
<b>Scientific Consultant</b>	Meshkova Raisa Y., <i>Smolensk, Russia</i>	
<b>Editorial Board</b>	Abelevich Maya M., <i>N-Novgorod, Russia</i> Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i> Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i> Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i> Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i> Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i> Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i> Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i> Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i> Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Korotky Nikolai G., <i>Moscow, Russia</i> Kursunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i> Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i> Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i>	Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i> Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i> Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i> Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i> Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i> Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i> Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i> Zaplatnikov Andrei L., <i>Moscow, Russia</i> Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i> Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

## ОБЗОР

КРАПИВНИЦА: СИНДРОМ ИЛИ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА? КРАПИВНИЦА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛАССИФИКАЦИИ И ТЕРАПИИ <i>А.А. Чебуркин</i> .....	4
--	---

## СОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ <i>Э.В. Чурюкина, А.А. Лебеденко, Г.А. Галкина, М.В. Дударева, М.А. Левкович</i> .....	14
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, СТРУКТУРА ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФИЦИРОВАННОСТИ И ЕЁ РОЛЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА И ПОЧЕК У ДЕТЕЙ <i>Р.А. Беловолова, Л.В. Маврина, С.Х. Домбаян</i> .....	21
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С МОНО И ПОЛИИНФИЦИРОВАНИЕМ ПАТОГЕНАМИ <i>Е.В. Агафонова, Т.Г. Маланичева</i> .....	31
НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ <i>А.В. Жестков, О.С. Козлова, М.О. Золотов, В.В. Кулагина</i> .....	40
ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ХРОМОТЕРАПИИ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ <i>Н.А. Лян, Н.Б. Корчажкина, И.И. Калиновская, Е.Л. Вахова</i> .....	46

# Contents

## REVIEW

URTICARIA: MODERN DATA ON PATHOGENESIS, CLASSIFICATION AND THERAPY <i>A.A. Cheburkin</i> .....	4
---	---

## ORIGINAL ARTICLE

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPE WITH OBESITY IN CHILDREN <i>E. V. Churyukina, A.A. Lebedenko, G. A. Galkina, M. V. Dudareva, M. A. Levkovich</i> .....	14
AGE FEATURES, STRUCTURE OF HERPESVIRUS INFECTION AND ITS ROLE IN CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL AND KIDNEY DISEASES IN CHILDREN <i>R.A. Belovolova, L.V. Mavrina, S.Kh. Dombayan</i> .....	21
THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATORY THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT ASSOCIATED WITH MONO AND POLYINFECTION WITH PATHOGENS <i>E. V. Agafonova, T. G. Malanicheva</i> .....	31
TYPES OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY STATES <i>A.V. Zhestkov, O.S. Kozlova, M.O. Zolotov, V.V. Kulagina</i> .....	40
APPLICATION OF SELECTIVE CHROMOTHERAPY IN MEDICAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA <i>N.A. Lyan, N.B. Korchazhkina, I.I. Kalinovskaya, E.L. Vakhova</i> .....	46

# КРАПИВНИЦА: СИНДРОМ ИЛИ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА?

## КРАПИВНИЦА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛАССИФИКАЦИИ И ТЕРАПИИ

**А.А. Чебуркин**

*Кафедра детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия*

*В последние годы было выявлено, что, несмотря на одинаковую клиническую картину, существует широкий спектр подтипов крапивницы, различающихся не только в зависимости от провоцирующих факторов, но и имеющих в основе разные патогенетические механизмы. Термином «крапивница» объединяют группу заболеваний, характеризующихся наличием уртикарной сыпи, ангионевротического отека. Крапивницу следует дифференцировать с болезнями, при которых уртикарная сыпь и ангиоотек являются симптомами основного заболевания, например, уртикарного васкулита, анафилаксии, некоторых аутовоспалительных синдромов, наследственного ангионевротического отека. Основным методом лечения крапивницы в этих случаях является терапия основного заболевания – при этом крапивница является лишь составной его частью – синдромом и исчезает на фоне его ремиссии. При спонтанной крапивнице основой терапии являются антагонисты H1-рецепторов гистамина (антигистаминные препараты), среди которых, особенно в педиатрической практике, выделяется цетиризин благодаря его специфическим свойствам: он может использоваться с 6-месячного возраста и помимо антигистаминного эффекта установлено его противовоспалительное действие.*

*Ключевые слова: крапивница, ангиоотек, гистамин, H2-антагонисты гистамина, дети, терапия.*

## Urticaria: modern data on pathogenesis, classification and therapy

**A.A. Cheburkin**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia*

*In recent years, it has been revealed that, despite an identical clinical picture, there is a wide range of subtypes of urticaria and they differ depending on not only provocative factors, but also have different pathogenetic mechanisms in a basis. Urticaria needs to be differentiated from other diseases where wheals, angioedema are symptoms of the main disease including urticarial vasculitis, anaphylaxis, some autoinflammatory syndromes, hereditary angioedema. In this case the basic method of treatment is therapy of the main disease. At a spontaneous urticaria a basis of therapy are H1-antihistamines, from which it is distinguished cetirizine because of its specific properties: besides antihistaminic effect his anti-inflammatory action is established.*

*Keywords: urticaria, angioedema, histamine, H2-histamine antagonists, children, therapy.*

Крапивница характеризуется появлением зудящей, эритематозной сыпи, элементы которой возвышаются над поверхностью кожи. Первичным элементом при крапивнице является волдырь (urtica). Он бледнеет при надавливании, что указывает на наличие в очагах поражения кожи расширенных кровеносных сосудов и отека. Крапивница может появляться на любых участках кожи, в то время как ангиоотеки чаще возникают в области лица, языка, конечностей и половых орга-

нов. Уртикарная сыпь сопровождается зудом, который усиливается ночью. Обычно сыпь сохраняется в течение от 30 минут до 24 часов, после чего бесследно исчезает, однако новые высыпания могут появляться в разное время на других участках кожи. Ангиоотек у пациентов с крапивницей может быть эритематозным или цвета кожи, при этом иногда сопровождается ощущением боли, регрессирует медленнее, чем уртикарная сыпь – может сохраняться до 72 часов. При микроскопи-

ческом исследовании кожи у больных крапивницей выявляют расширение мелких венул и капилляров, затрагивающее поверхностные слои кожи и, в меньшей степени, – ее сосочковый слой, а также отек волокон коллагена. При ангиоотеке аналогичные изменения развиваются в глубоких слоях кожи и подкожной клетчатке [1].

Крапивница развивается вследствие высвобождения и синтеза, – главным образом тучными клетками, расположенными в коже, – различных медиаторов воспаления. Гистамин и другие медиаторы – фактор активации тромбоцитов, различные цитокины вызывают активацию сенсорных нервных окончаний, вазодилатацию, экстравазацию плазмы крови [2, 3]. В элементах крапивницы отмечается активация молекул адгезии эндотелиальных клеток, что вызывает приток нейропептидов, факторов роста и клеток в очаги высыпания. Этот процесс приводит к формированию периваскулярного воспалительного инфильтрата, основными клетками которого являются нейтрофилы, реже обнаруживают эозинофилы, базофилы, макрофаги и Т-лимфоциты. Важно, что воспалительный процесс при крапивнице протекает без некроза сосудистой стенки, что является принципиальным отличием от воспаления при уртикарном васкулите [2–4]. Важными для понимания этиопатогенеза крапивницы явились сведения о том, что вне

пораженной кожи у больных хронической спонтанной крапивницей выявлены активация молекул адгезии, эозинофильная инфильтрация, аномальная экспрессия цитокинов, а также увеличение числа тучных клеток [5, 6]. Эти данные указывают на то, что патогенез по крайней мере хронической спонтанной крапивницы не исчерпывается высвобождением гистамина из тучных клеток.

Существует множество классификаций крапивницы, в которых учитываются как клинические проявления болезни, так и ее этиология, однако в последние годы согласованным мнением ведущих европейских специалистов предложено классифицировать крапивницу в зависимости от ее продолжительности и провоцирующих появление сыпи факторов [1]. При этом следует учитывать наличие широкого спектра клинических проявлений различных видов крапивницы, а также возможность наличия у одного пациента двух и более подтипов крапивницы. По течению выделяют острую (до 6 недель) или хроническую (более 6 недель) крапивницу. Кроме того, в тех случаях, когда фактор, провоцирующий сыпь, не определен, крапивницу определяют как спонтанную (ранее ее обозначали как «идиопатическую»), а при его выявлении – как индуцированную (таблица 1).

Следует отметить, что в настоящее время в эту классификацию вариантов крапивницы не

Таблица 1. Подтипы хронической крапивницы

Хроническая спонтанная крапивница	Индуцированная крапивница
Спонтанное появление уртикарной сыпи, ангиоотека вследствие известной (например, наличие антител, активирующих тучные клетки) или невыясненной причины	Симптоматический дермографизм ( <i>urticaria factitia</i> , уртикарный дермографизм)
	Холодовая крапивница (холодовая контактная крапивница)
	Замедленная крапивница, вызванная давлением
	Солнечная крапивница
	Тепловая крапивница (тепловая контактная крапивница)
	Вибрационная крапивница
	Холинергическая крапивница
	Контактная крапивница
Аквагенная крапивница	

**Сведения об авторе:**

**Чебуркин Андрей Андреевич** – д.м.н., профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: aacaac@yandex.ru.

Таблица 2. *Заболевания, сопровождающиеся уртикарными высыпаниями*

- Макулопапулезный кожный мастоцитоз (пигментная крапивница)
- Уртикарный васкулит
- Брадикинин-опосредованный ангиоотек (наследственный ангионевротический отек)
- Анафилаксия, провоцируемая физической нагрузкой
- Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS); Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS); Синдром Muckle-Wells (MWS); Мультисистемное воспалительное заболевание с началом в неонатальном периоде (NOMID)
- Синдром Schnitzler (рецидивирующая уртикарная сыпь и моноклональная гаммапатия, рецидивирующие лихорадка, костно-мышечная боль, артралгия или артрит и лимфаденопатия)
- Синдром Gleich (эпизодически появляющийся ангиоотек с эозинофилией)
- Синдром Well (грануломатозный дерматит с эозинофилией, эозинофильным целлюлитом)
- Буллезный пемфигоид (предбуллезная стадия)

включены уртикарные высыпания, являющиеся симптомом различных системных заболеваний, к которым относятся макуло-папулезный кожный мастоцитоз, уртикарный васкулит, некоторые аутовоспалительные синдромы, ангиоотек, не связанный с высвобождением медиаторов тучными клетками и др. (таблица 2).

Таким образом, крапивницей как нозологической формой можно обозначить только ее спонтанный или индуцированный тип; во всех остальных случаях она является лишь синдромом, причиной которого является конкретное заболевание.

Эпидемиология крапивницы, в том числе хронической у детей, исследована недостаточно [7]. Полагают, что частота хронической крапивницы у детей составляет 0,1–0,3% [8]. При этом течение крапивницы имеет тенденцию к спонтанной ремиссии, которая наступает в течение 3-х лет у 25% больных [9, 10]. С хронической крапивницей ассоциировано множество этиологических факторов, однако даже при самом тщательном обследовании пациентов в большинстве случаев причина остается неизвестной [11–13]. Среди выявляемых типов хронической крапивницы наиболее часто встречаются вызванная физическими воздействиями и аутоиммунная. Существенно реже крапивница обусловлена пищевой аллергией и непереносимостью, а также инфекциями [14–17]. Таким образом, в настоящее время имеется недостаточное число качественно проведенных исследований, касающихся установления этиологии крапивницы у детей.

Острая крапивница у детей наиболее часто связана с пищевой, лекарственной, инсектной аллергией, а также с вирусной инфекцией. При этом у половины больных причину уртикарной сыпи выявить не удастся. При хронической крапивнице лишь у 20–30% детей удастся установить ее причину, которая наиболее часто представлена физическими факторами, инфекциями, пищевой аллергией, пищевыми добавками, ингаляционными аллергенами и медикаментами. Однако ограничиваться дифференциальной диагностикой аллергических, инфекционных и физических причин крапивницы, как это делается обычно в практике педиатра и аллерголога, не следует. Во всех случаях хронической крапивницы необходимо исключение широкого спектра заболеваний [18].

Уртикарная сыпь, возникающая при воздействии физических факторов, является наиболее частым типом хронической крапивницы [15]. При физической крапивнице зудящая уртикарная сыпь появляется непосредственно после воздействия соответствующего провоцирующего фактора и сохраняется обычно не дольше нескольких часов. Исключением является крапивница вследствие замедленной реакции на давление, при которой сыпь появляется через 2–6 часов после давления и сохраняется дольше суток. В отличие от других типов физической крапивницы, замедленная крапивница от давления плохо поддается лечению антигистаминами (антагонистами H1-гистаминовых рецепторов); при ее тяжелом течении нередко приходится назначать большие дозы глюкокорти-

костероидов системного действия [19]. Наиболее частыми причинами физической крапивницы являются давление (помимо замедленной крапивницы от давления педиатру часто приходится сталкиваться с дермографической крапивницей, уртикарным дермографизмом, когда трение вызывает сыпь), перегревание или физическая нагрузка (вызывают холинергическую крапивницу), солнечный свет (солнечная крапивница), холод (холодовая крапивница) и вода (аквагенная крапивница) [20, 21].

Другим часто встречающимся типом крапивницы является контактная. Она может быть аллергической или неаллергической. Неаллергенные «провокаторы» уртикарной сыпи при контактной крапивнице широко распространены в окружающей среде. К ним относятся различные химические компоненты пищевых продуктов, косметических средств, предметы бытовой химии и лекарственные препараты. Аллергическая контактная крапивница как проявление IgE-опосредованной аллергической реакции наиболее часто наблюдается у детей с аллергическими заболеваниями и, как правило, основным медиатором, вызывающим воспаление, является гистамин. Наиболее часто такая сыпь возникает при контакте с моющими веществами, латексом, свежими фруктами, ягодами и овощами у больных поллинозом. При этом типе крапивницы основным является выявление причинно-значимого аллергена и его устранение. В качестве средства первоочередной помощи используют наружные кортикостероиды и антигистаминные препараты.

Роль инфекционных заболеваний, особенно паразитарных инвазий, в возникновении крапивницы окончательно не установлена. Большинство исследователей указывают на то, что частота инфекций, как бактериальных, вирусных, грибковых, так и паразитарных у больных крапивницей не отличается от таковой в общей популяции, однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой инвазия желудочно-кишечного тракта паразитами считается важной причиной крапивницы. Подавляющее большинство имеющихся публикаций не соответствуют критериям доказательной медицины, их результаты существенно различаются в зависимости от групп пациентов и географического региона. Единичные, и также недостаточно выдержанные соответствен-

но правилам доказательной медицины сообщения касаются хронической крапивницы у детей и взрослых, ассоциированной с инфекциями, вызываемыми вирусами гепатита, норовирусами, парвовирусом В19, Эпштейна-Барр, гриппа, парагриппа и цитомегаловирусом [22]. Анализ редких описаний случаев хронической крапивницы, ассоциированной с различными бактериальными (*Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia*, *H. pylori*, стрептококки, стафилококки) и грибковыми инфекциями не позволяет точно выявить, связана ли уртикарная сыпь с микроорганизмами, или она является побочной реакцией на лечение антибактериальными и противогрибковыми препаратами [23]. Особое внимание уделяется связи инфекции *Helicobacter pylori* и хронической крапивницы. Установлено, что частота ее выявления среди больных крапивницей и в популяции одинакова. Однако иммунный ответ на *H. pylori* пациентов с крапивницей может отличаться. Выявлено, что у больных хронической крапивницей, инфицированных *H. Pylori*, определяется более выраженная, чем у инфицированных пациентов без крапивницы, продукция иммуноглобулина G, а также иммуноглобулина An, специфичного к липопротеину lpp20. Этот липопротеин ассоциирован с *H. Pylori* и может рассматриваться как один из маркеров данной инфекции. Более того, анализ существующих исследований выявил, что ремиссия крапивницы более вероятна в тех случаях, когда антибактериальная терапия приводит к эрадикации *H. Pylori* [24, 25]. С крапивницей ассоциировано значительное число паразитарных инвазий, включающих *Anisakis simplex*, *Entamoeba spp.*, *Blastocystis spp.*, *Giardia lamblia*, *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Fasciola* [26]. Реакции немедленной гиперчувствительности, такие как крапивница и ангионевротические отеки, возникают, как правило, в миграционную фазу развития паразита. Указанные паразитарные инфекции обычно сопровождаются выраженной эозинофилией, поэтому их не стоит включать в план дифференциального диагноза при отсутствии у больного соответствующей клинической картины и повышенного числа эозинофилов в периферической крови. Что касается роли простейших в развитии крапивницы, то многие исследователи обсуждают лямблиоз, однако единого мнения о роли лямблий при крапивнице нет. Некоторые

авторы считают появление уртикарной сыпи при лямблиозе редким явлением [27], другие убеждены в несомненном наличии такой ассоциации [28]. Более того, полагают, что проявления пищевой, лекарственной аллергии могут усиливаться в период манифестации паразитоза, что существенно усложняет дифференциальную диагностику и приводит к хроническому течению крапивницы [29].

Если причину хронической крапивницы в ходе обследования определить не удалось, устанавливают диагноз: «хроническая спонтанная крапивница» (ХСК). При ней уртикарные элементы сохраняются дольше, чем при различного рода индуцированной физическими факторами крапивнице – обычно до 8–12 часов и сопровождаются более выраженным зудом, особенно вечером и ночью; у половины больных хронической спонтанной крапивницей сопутствуют ангиоотеки. При ХСК у некоторых больных обнаруживают признаки аутоиммунного заболевания – гистамин-высвобождающие IgG-антитела против высокоаффинного рецептора для IgE (FcεRI) или против самого IgE [30]. У больных, имеющих такие антитела, в сравнении с теми, у кого они отсутствуют, уровень сывороточного IgE существенно ниже, а уртикарная сыпь обильная и распространенная, характеризуется выраженным зудом [31]. Почти у трети больных ХСК выявляются аутоиммунные реакции на ткань щитовидной железы. При этом у большинства из них отсутствуют какие-либо клинические симптомы поражения щитовидной железы и изменение уровней тиреоидных гормонов, отмечается уменьшение или исчезновение симптомов крапивницы после назначения левотироксина [32, 33].

Основными направлениями терапии крапивницы являются:

1. Устранение причины при индуцированной крапивнице.
2. Исключение факторов, провоцирующих сыпь.
3. Использование медикаментов, которые или предотвращают высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, или блокируют воздействие этих медиаторов.

Причина при индуцированной крапивнице выявляется при анализе анамнеза (обострение при инфекции, воздействии физических, химических факторов, пищи, лекарственных препаратов, стресс

и др.) и обычно она очевидна. Критерием правильного выявления триггерного фактора является исчезновение сыпи после его устранения. Затруднение в определении «провокатора» и его устранении может возникать при воздействии нескольких факторов, например, обострение при инфекции может быть связано как с самим инфекционным агентом, так и применяемым для ее лечения лекарственным препаратом [34]. При тяжелом течении крапивницы и наличии данных за аутоиммунную причину заболевания в тех случаях, когда другие методы лечения неэффективны, есть основание для проведения плазмафереза [35].

Пищевая аллергия и неаллергическая переносимость чаще вызывают острую крапивницу и в таких случаях диагностика и исключение «виновного» продукта не представляет сложности. При хронической крапивнице пища крайне редко является причиной, однако при наличии анамнестических данных подозреваемый продукт следует исключить минимум на 2 недели и вновь ввести в питание, что даст точную информацию о переносимости. Что касается так называемых «гипоаллергенных», «гиполибераторных», «антигистаминовых» диет, то их эффективность недостаточно доказана, в том числе при обследовании с помощью элиминационно-провокационных тестов [36].

Основу терапии как острой, так и хронической крапивницы, составляют медикаменты, устраняющие или уменьшающие действие медиаторов тучных клеток, в основном гистамина. Большинство симптомов при крапивнице обусловлено прямым воздействием гистамина на H1-рецепторы, расположенные на эндотелиальных клетках, что приводит к отеку, и на сенсорные нервные окончания, что приводит к возникновению нейрогенных гиперемии и зуда. Таким образом, длительное лечение H1-антигистаминами является важной частью в терапии крапивницы, при этом имеются данные исследований, подтверждающие безопасность длительного, в течение нескольких лет, такого лечения. Патогенетическим обоснованием длительной терапии антигистаминами является то, что в ходе лечения происходит изменение структуры H1-гистаминовых рецепторов в сторону снижения их чувствительности [37]. Вместе с тем у некоторых пациентов другие медиаторы тучных клеток – фактор активации тромбоцитов, лейкотриены и раз-



личные цитокины могут играть более существенную роль, чем гистамин. В такой ситуации лечение антигистаминами мало эффективно, но отмечается четкий эффект терапии коротким курсом кортикостероидов [38].

Основным медикаментозным лечением крапивницы (как острой, так и хронической) являются антигистаминные препараты. Несмотря на то, что антигистамины первого поколения (дифенгидрамин, гидроксизин и др.) эффективно устраняют симптомы крапивницы, их назначение сопряжено с возникновением большого числа побочных эффектов. К ним относятся сонливость, антихолинергический эффект (сухость слизистых оболочек, головокружение, запор, задержка мочеиспускания и др.), нарушение памяти, внимания, которые могут сохраняться в течение суток после приема препарата. В соответствии с международными рекомендациями, антигистаминные препараты первого поколения (седативные) не должны использоваться в качестве первоочередного лечения больных крапивницей. Исключением могут быть только те ситуации, при которых невозможно использование антигистаминов 2-го поколения. В настоящее время первоочередным считается назначение неседативных антигистаминов, так называемых 2-го поколения. Эти препараты, лишённые побочных эффектов, присущих антигистаминным средствам 1-го поколения, не менее эффективно блокируют H<sub>1</sub>-рецепторы к гистамину и подавляют симптомы крапивницы, существенно улучшая качество жизни больных [39, 40]. Согласно мнению ведущих специалистов является также применение неседативных антигистаминов не только при обострении крапивницы, а в ситуациях, когда заболевание проявляется часто – непрерывно, длительно, до полного исчезновения высыпаний [41].

Согласно некоторым исследованиям, в тех случаях, когда у больных крапивницей обычная доза антигистаминов неэффективна, увеличение ее до 4-х кратной в сравнении с рекомендуемой производителем препарата, у большинства больных приводило к ремиссии. Эти данные были получены при исследовании эффективности биластина, цетиризина, дезлоратадина, эбастина, фексофенадина, левоцетиризина и рупатадина [42–45]. Таким образом, первоочередное лечение как острой, так и хронической крапивницы должно проводиться несе-

дативными антигистаминами (2-го поколения), при неэффективности которого возможно рассмотреть увеличение дозы препарата [45]. Следует подчеркнуть, что увеличение дозы антигистамина не является обычной процедурой и требует соответствующего согласования и оформления в соответствии с действующими правилами назначения лекарственных препаратов вне рамок инструкции по их применению.

Среди антигистаминов 2-го поколения в терапии крапивницы особое место занимает цетиризин [46]. Это тем более относится к педиатрической практике, поскольку у детей возможно применение только тех антигистаминных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана, особенно при длительном применении [47–49]. Среди небольшого числа действительно достоверных исследований, подтверждающих эффективность антигистаминов при крапивнице, цетиризин занимает существенное место. При проведении контролируемых исследований было установлено, что его применение существенно снижало выраженность симптомов крапивницы, в том числе вызванной физическими факторами и укусами насекомых [50–53]. Это обусловлено не только его высокой способностью избирательно блокировать H<sub>1</sub>-рецепторы, но и выраженным противовоспалительным эффектом [54]. Противовоспалительное действие цетиризина большинство исследователей связывают с его способностью тормозить позднюю фазу атопии, которая является промежуточной между острой и хронической воспалительной реакцией кожи. В частности, есть доказательства влияния цетиризина на активацию и миграцию эозинофилов в очаг кожного воспаления [55], а также на молекулы адгезии, участвующие в формировании воспалительного инфильтрата в коже [56]. Цетиризин, как и другие антигистамины 2-го поколения, не обладает побочным действием на центральную нервную систему, лишен тахифилаксии, является препаратом с доказанной безопасностью и поэтому может применяться продолжительное время, что принципиально важно в лечении больных хронической крапивницей [57]. Терапевтический эффект цетиризина начинает проявляться после однократного приема разовой дозы: через 20 мин. у 50%, через 1 час – у 95% пациентов и сохраняется в течение 24 часов [58]. Особенно важным для педиатрической практики

является то, что цетиризин является единственным препаратом 2-го поколения, который разрешен к применению, начиная с 6-месячного возраста, и имеет детскую форму в виде капель, которая является уникальной и, в отличие от сиропов, не содержит сахара.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано более десяти торговых наименований, содержащих в своём составе действующее вещество цетиризин [59]. Однако далеко не все дженерические цетиризины имеют сопоставимую с оригинальной молекулой эффективность и безопасность, доказанные в ходе проведенных клинических исследований. Лекарственный препарат Зодак, капли для приема внутрь, при проведении сравнительного клинического исследования с лекарственным препаратом Зиртек, не уступал по эффективности и безопасности оригинальному препарату в купировании симптомов сезонного аллергического ринита у детей [60].

При отсутствии эффекта от устранения провоцирующих крапивницу факторов и терапии антигистаминами следует учитывать другие методы лечения, к которым относятся использование антител к IgE (омализумаб), блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов к гистамину, циклоспорина А, антагонистов рецепторов лейкотриенов, кортикостероидов системного и местного действия, сульфасалазина, метотрексата, препаратов интерферонов, плазмафереза, фототерапии, внутривенных иммуноглобулинов.

Установлено, что Омализумаб эффективен и безопасен при лечении хронической спонтанной крапивницы [61-63]. Эффективность терапии Омализумабом отмечена также при индуцированной крапивнице [64, 65].

Высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток подавляет также циклоспорин А. Его эффективность в лечении крапивницы была установлена в ходе контролируемых исследований, в том числе у детей [66-68]. Вместе с тем использование этого препарата не рекомендовано для повседневной практики в связи с высокой частотой побочных эффектов [69]. Кроме того, в инструкции по применению Циклоспорина А нет показания для лечения крапивницы, в связи с чем данный препарат возможно использовать только для лечения пациентов с тяжелым течением крапивницы

при отсутствии эффекта от высоких доз антигистаминов и омализумаба.

Однозначного ответа на вопрос о целесообразности лечения крапивницы антагонистами рецепторов лейкотриенов в настоящее время нет, так как результаты клинических исследований противоречивы.

Местная кортикостероидная терапия при крапивнице, как правило, неэффективна за исключением возможного эффекта при крапивнице, вызванной давлением. Эффективность кортикостероидов системного действия индивидуальна. При этом используются дозы от 20 до 50 мг в сутки (по преднизолону), однако следует учитывать, что инструкцией не предусмотрено назначение этих препаратов при хронической крапивнице. Однако, если они и используются, не следует применять их длительно. Для лечения острой крапивницы или обострений хронической, обычно достаточно 10-дневного курса [68-70].

Терапия крапивницы с использованием H<sub>2</sub>-антагонистов, в том числе в комбинации с H<sub>1</sub>-антагонистами ранее рекомендовалась в некоторых руководствах, однако в настоящее время считается, что их использование неэффективно. Эффективность применения сульфасалазина, метотрексата, препаратов интерферона, плазмафереза, фототерапии, внутривенных иммуноглобулинов в настоящее время точно не определена с помощью контролируемых исследований [71], однако, несмотря на это, у конкретного пациента какой-либо из перечисленных методов лечения может дать хороший эффект [72]. Таким образом, использование указанных методов лечения допустимо только в условиях специализированных клиник в качестве терапии «последней линии» [73, 74].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update* / J.A. Bernstein, D.M. Lang, D.A. Khanetal. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2014. Vol. 133. P. 1270–1277.
2. *Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria* / A.B.Kay, P.Clark, M.Maurer et al. // *Br.J.Dermatol.* 2015. Vol. 172, № 5. P. 1294–1302.

3. *Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria* / A.B.Kay, S.Ying, E.Ardelean et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 2014. Vol.44, № 8. P. 1053–1060.
4. *Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases* / Y.Ito, T.Satoh, K. Takayama et al. // *Allergy*. 2011. Vol.66, № 8. P. 1107–1113.
5. *Enhanced P-selectin expression in chronic and dermatographic urticaria* / T.Zuberbier, D.Schadendorf, N. Haas et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997. Vol.114, № 1. P. 86–89.
6. *Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin* / A.B.Kay, S.Ying, E.Ardelean et al. // *Br. J.Dermatol.* 2014. Vol.171, № 3. P. 505–511.
7. *Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany – results from the German LISApplus and GINIplus birth cohort studies* / I.Bruske, M.Standl, S.Weidinger et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014. Vol.25. P. 36–42.
8. *Clinical features and natural history of physical urticaria in children* / G.Khakoo, A.Sofianou-Katsoulis, M.R. Perkin et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008. Vol.19. P. 363–366.
9. *Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine* / M.Hiragun, T.Hiragun, S.Mihara et al. // *Allergy*. 2013. Vol.68. P. 229–235.
10. *Chronic urticaria: etiology and natural course in children* / U.M.Sahiner, E.Civelek, A.Tuncer et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol.156. P. 224–30.
11. *Zitelli K.B., Cordero K.M. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children.* // *Pediatr.Dermatol.* 2011. Vol.28. P. 629–639.
12. *Sun Hee Choi, Hey Sung Baek. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children* // *Korean J. Pediatr.* 2015. Vol. 58. P. 159–164.
13. *Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review* / Caffarelli C., Cuomo B., Cardinale F. et al. // *ActaDerm.Venereol.* 2013. Vol.93. P. 268–272.
14. *Zitelli K.B., Cordero K.M. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children* // *Pediatr.Dermatol.* 2011. Vol.28. P. 629–639.
15. *Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review* / C.Caffarelli, B.Cuomo, F.Cardinale et al. // *ActaDerm.Venereol.* 2013. Vol.93. P. 268–272.
16. *Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations* / H.Pite, B.Wedi, L.M. Borrego et al. // *ActaDerm.Venereol.* 2013. Vol.93. P. 500–508.
17. *IgE-mediated food allergy in children* / Longo G., Berti I., Burks A.W. et al. // *Lancet.* 2013. Vol.382. P. 1656–1664.
18. *Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children* / E.Novembre, A.Cianferoni, F. Mori et al. // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol.40. P. 5–13.
19. *Greaves M. Chronic urticaria* // *J Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol.105. P. 664–672.
20. *Solar urticaria: a report on 57 cases* / G.Monfrecola, E.Masturzo, A.M.Riccardo et al. // *Am. J. Contact.Dermatol.* 2000. Vol.11. P. 89–94.
21. *Luong K.V., Nguyen L.T. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998. Vol.80. P. 483–485.
22. *Association between urticaria and virus infections: A systematic review* / E.Imbalzano, M.Casciaro, S.Quartuccio et al. // *Allergy Asthma Proc.* 2016. Vol.37, № 1. P. 18–22.
23. *Urticaria and bacterial infections* / P.L.Minciullo, A.Cascio, G.Barberiet al. // *Allergy, Asthma Proc.* 2014. Vol.35, № 4. P. 295–302.
24. *Helicobacter pylori as a Possible Bacterial Focus of Chronic Urticaria* / S.Wustlich, R.Brehler, T.A. Luger et al. // *Dermatology.* 1999. Vol.198. P. 130–132.
25. *A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: Helicobacter pylori* / A.Z.Akelma, M.N.Cizmechi, E.Mete et al. // *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* 2015, May-Jun. Vol.43, № 3. P. 259–263.
26. *Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review* / P.Kolkhir, G.Balakiniski, H.F.Merket et al. // *Allergy.* 2016. Vol.71, № 3. P. 308–322.
27. *Hill D.R., Nash T.E. Intestinal flagellate and ciliate infections* / In Guerrant R.L., Walker D.H., Weller P.F. (eds): *Tropical Infectious Diseases.* Philadelphia, ChurchillLivingstone, 1999. P. 703–719.
28. *Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков: практическое пособие.* Екатеринбург:

- бург: Издательство Уральского университета, 2006. 61 с.
29. I.A. Khan, M.A. Khan. *Urticaria and Enteric Parasitosis: an agonizing condition* // *Med. Channel*. 1999. Vol.5, № 4. P. 25–28.
  30. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria /G.N.Konstantinou, R.Asero, M. Ferrer et al. // *Allergy*. 2013. Vol.68, № 1. P. 27–36.
  31. *Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FeRI or anti-IgE autoantibodies* /R.A.Sabroe, P.T.Seed, D.M.Francis et al.// *J. Am. Acad.Dermatol*. 1999. Vol.40.P. 443–450.
  32. *Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity* /P.Gaig, P.Garcia-Ortega, E. Enrique et al.// *J. Invest. Allergol.Clin.Immunol*. 2000. Vol.10. P. 342–345.
  33. *Thyroid autoimmunity in chronic urticarial* /D.Zauli, G.Deleonard, S.Goderaro et al. // *Allergy Asthma Proc*. 2001. Vol.22.P. 93–95.
  34. Kowalski M.L., Woessner K., Sanak M. *Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema* // *J. Allergy Clin.Immunol*. 2015. Vol.136, № 2. P. 245–251.
  35. *Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticarial* /C.E.Grattan, D.M.Francis, N.G.Slater et al.// *Lancet*. 1992. Vol.339(8801). P. 1078–1080.
  36. *A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction?* /N.Wagner, D.Dirk, A.Peveling-Oberhag et al. // *J. Eur. Acad.Dermatol.Venereol*. 2016. Vol.31, № 4. P. 650–655.
  37. *Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study* /K.Weller, E.Ardelean, E.Scholzet et al.// *ActaDerm.Venereol*. 2013. Vol.93, № 2. P. 168–174.
  38. Vonakis B.M., Saini S.S. *New concepts in chronic urticaria*// *Curr.Opin.Immunol*. 2008. Vol.20, № 6. P. 709–716.
  39. *Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper* /M.K.Church, M.Maurer, F.E. Simons et al.// *Allergy*. 2010. Vol.65, № 4. P. 459–466.
  40. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)* /J.Bou-squet, N.Khaltaev, A.A.Cruz et al. // *Allergy*. 2008. Vol.63. Suppl 86: P. 8–160.
  41. *The EAACI/GAILEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update Article in Allergy, January 2018.*
  42. *The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticarial* /M.Staevska, T.A.Popov, T.Kralimarkova et al. // *J. Allergy Clin.Immunol*. 2010. Vol.125, № 3. P. 676–682.
  43. *High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study* / F.Siebenhaar, F.Degener, T.Zuberbier et al.// *J. Allergy Clin.Immunol*. 2009. Vol.123, № 3. P. 672–679.
  44. Gimenez-Arnau A., Izquierdo I., Maurer M. *The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg.* // *J. Eur. Acad.Dermatol.Venereol*. 2009. Vol.23, № 9. P. 1088–1091.
  45. *Updosingnonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis* /S.Guillen-Aguinaga, I.Jauregui Presa, E.Aguinaga-Ontosoet et al.// *Br. J.Dermatol*. 2016. Vol.175, № 6. P. 1153–1165.
  46. *Evaluation of cetirizine hydrochloride-based therapeutic strategy for chronic urticarial* /Kazumitsu Sugiura, Satoko Hirai, Tamio Suzuki et al. // *Nagoya J. Med. Sci*. 2008. Vol.70. P. 97–106.
  47. *Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis* /A.S.Nayak, W.E.Berger, C.F.LaForce et al. // *Allergy Asthma Proc*. 2017. Vol.38, № 3. P. 222–230.
  48. Kontou-Fili K., Paleologos G., Herakleous M. *Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl*//*Eur. J.Clin. Pharmacol*. 1989. Vol.36, № 6. P. 617-619.
  49. *Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticarial* /T.Zuberbier, C.Munzberger, U.Haustein et al. // *Dermatology*. 1996. Vol.193, № 4. P. 324–327.
  50. *Cetirizine at 10 mg once daily in the short term and in the intermediate term was found to be effective in completely suppressing urticaria*// *Cochrane*

- Database Syst. Rev. 2014. Nov. Vol.14, № 11. CD006137. doi: 10.1002/14651858.CD006137.pub2.
51. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticarial / T.Zuberbier, W.Aberer, B.Burtinet et al. // *ActaDerm. Venereol. (Stockh.)*. 1995. Vol.75. P. 147–149.
  52. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings / K.Kontou-Fili, G.Maniatakou, P.Demaka et al. // *J.Am.Acad. Dermatol.* 1991. Vol.24. P. 1090–1093.
  53. Effect of cetirizine on the inflammatory cells in mosquito bites / A.Karppinen, I.Rantala, A.Vaala et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 1996. Vol.26. P. 703–709.
  54. Cetirizine's fundamental anti-allergic properties are crucial to ETAC's success. // *ETAC Science*, 3, 1994.
  55. Behrendt B.G., Ring J. Histamine, antihistamine and atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy*. 1990. Vol.20. (Suppl 4). P. 25–30.
  56. De Vos C. Zyrtec (Cetirizine) – Present EtFutur // *Allerg.Immunol.* 1989. Vol.21(1Suppl). P. 41–43.
  57. Simons K.J., Simons F.E.R. H1-receptor antagonists: pharmacokinetics and clinical pharmacology / In Simons F.E.R., editor: *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease*. New York, Marcel Dekker, 1996. P. 175–213.
  58. Hang L., Cheng L., Hong J. The Clinical Use of Cetirizine in the Treatment of Allergic Rhinitis // *Pharmacology*. 2013. Vol.92. P. 14–25.
  59. Государственный реестр лекарственных средств. Доступ по ссылке <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
  60. Зайцева С.В. Современные возможности терапии поллиноза у детей. *РМЖ* №6 от 07.03.2012 стр. 314
  61. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticarial / S.Saini, K.E.Rosen, H.J.Hsieh et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2011. Vol.128, № 3. P. 567. U195.
  62. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase / M.Maurer, S.Altrichter, T. Bieber et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2011. Vol.128, № 1. P. 202–209.e205.
  63. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study / S.S.Saini, C.Bindslev-Jensen, M. Maurer et al. // *J. Invest.Dermatol.* 2015. Vol.135, № 1. P. 67–75.
  64. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials / T.Zhao, C.M.Ji, W.J. Yu et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2016. Vol.137, № 6. P. 1742–1750. e1744.
  65. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticarial / M.Metz, S.Altrichter, E.Ardelean et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Vol.154, № 2. P. 177–180.
  66. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review / K.Kulthanan, P.Chaweekulrat, C.Komoltri et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.Pract.* 2018, Mar–Apr. Vol.6, № 2. P. 586–599.
  67. Doshi D.R., Weinberger M.M. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria // *Pediatr.Dermatol.* 2009. Vol.26, № 4. P. 409–413.
  68. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness / T.Zuberbier, J.Iflander, C.Semmler et al. // *ActaDerm.Venereol.* 1996. Vol.76, № 4. P. 295–297.
  69. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / Vena G.A., Cassano N., Colombo D. et al. // *J. Am. Acad.Dermatol.* 2006. Vol.55, № 4. P. 705–709.
  70. Asero R., Tedeschi A. Usefulness of a Short Course of Oral Prednisone in Antihistamine-Resistant Chronic Urticaria: A Retrospective Analysis // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2010. Vol.20, № 5. P. 386–390
  71. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial / T.Zuberbier, R.Asero, C.Bindslev-Jensen et al. // *Allergy*. 2009. Vol.64, № 10. P. 1427–1443.
  72. Rutkowski K., Grattan C.E.H. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm // *Clin. Exp. Allergy*. 2017. Vol.47, № 6. P. 710–718.
  73. Bangsgaard N., Skov L., Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab // *ActaDerm.Venereol.* 2017. Vol.97, № 4. P. 524–525.
  74. Sand F.L., Thomsen S.F. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients // *J. Allergy (Cairo)*. 2013. Vol. 2013. ■

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Э.В. Чурюкина, А.А. Лебедеенко, Г.А. Галкина, М.В. Дударева, М.А. Левкович

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону, Россия

В работе представлены результаты исследования 82 подростков в возрасте от 12 до 16 лет, из которых 42 пациента – страдающие бронхиальной астмой (БА), разделенных на 2 группы с учетом индекса Z-Score (SDS ИМТ), и 40 здоровых детей без патологии органов дыхания, с нормальной массой тела (SDS ИМТ 0-1), составивших группу контроля. Были исследованы общеклинические, анамнестические особенности, параметры функции внешнего дыхания, цитокиновый и иммунный статусы каждой группы детей. Выявлены клинические особенности данного фенотипа БА и изменения иммунного статуса у больных БА с ожирением, а именно: стимуляция T- и B-клеточного звена; увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов, снижение резервных возможностей кислородзависимого фагоцитоза, что в сочетании с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) и СРБ, а также уровней сывороточного IgA, общего IgE в сравнении с данными больных БА без ожирения и группой контроля – ассоциируется с системным воспалением, приводящим к усилению степени активности аллергического воспаления дыхательных путей. При этом корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между B-лимфоцитами (CD19+) и индексом отношения объема талии (ОТ) и объема бедер (ОБ), свидетельствующую о способности абдоминального жира активировать, в том числе, гуморальное звено иммунной системы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, избыточная масса тела, ожирение, иммунный статус.

## Clinical and immunological features of bronchial asthma phenotype with obesity in children

E.V. Churyukina, A.A. Lebedenko, G.A. Galkina, M.V. Dudareva, M.A. Levkovich

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia

The paper presents the results of a study of 82 adolescents aged 12 to 16 years, of which 42 patients suffering from bronchial asthma (BA), divided into 2 groups, taking into account the z-Score index (SDS BMI), and 40 healthy children without respiratory pathology, with normal body weight (SDS BMI 0-1), who made up the control group. General clinical, anamnestic features, parameters of external respiration function, cytokine and immune statuses of each group of children were studied. Identified the clinical features of this phenotype of asthma and changes of the immune status of patients with bronchial asthma with obesity, namely: stimulation of T- and b-cellular link; increased parameters of oxidative metabolism of neutrophils, decreased reserve capacity of oxygen-dependent phagocytosis, which in combination with elevated concentrations of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF) and CRP, as well as serum IgA levels, total IgE in comparison with the data of patients without obesity BA and control group – associated with systemic inflammation, leading to increased activity of allergic inflammation of the respiratory tract. In this case, the correlation analysis revealed a strong direct relationship between b-lymphocytes (CD19+) and the index of the ratio of waist (WS) and hip volume (HV), indicating the ability of abdominal fat deposition to activate, including the humoral link of the immune system.

Keywords: bronchial asthma, overweight, obesity, immune status.

Бронхиальная астма (БА) – чрезвычайно гетерогенное заболевание со множеством различных клинико-патогенетических вариантов

течения [1, 2], одним из которых является фенотип БА у пациентов с избыточной массой тела (ожирением). Данный фенотип астмы представ-

ляет особый интерес ввиду специфики течения заболевания, растущей распространенности как БА, так и ожирения, особенно у детей. Так, по данным международного эпидемиологического исследования ISAAC, динамика распространенности симптомов астмы у детей за текущее десятилетие составила от 7,2 до 13,2% среди первоклассников и от 5,5 до 16,9% среди восьмиклассников [3]. В связи с БА госпитализируется 72 % детей в возрасте до 3 лет, в 78 % случаев – от 3 до 8 лет, в 90% – от 8 до 14 лет и в 94% случаев – старше 14 лет [3]. С другой стороны, по данным ВОЗ, у 30 млн детей и подростков Европейского региона регистрировалось наличие избыточной массы тела и у 15 млн – ожирение («Health in the European Union Trends and analysis» ВОЗ, 2009) [4]. По оценке ВОЗ, существующие тенденции могут обусловить наличие ожирения у 70 млн детей до 5 лет к 2025 году [4], что многими авторами расценивается как «эпидемия ожирения» [5–8]. По данным отдельных эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах России колеблется от 5,5 до 11,8%, а ожирением страдают около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей – в городах [4].

О взаимосвязи между ожирением (избыточной массой тела) и БА известно достаточно давно. Эпидемиологии астмы на фоне ожирения посвящено много исследований [9,10]. В частности, по данным мета-анализа Beuther и Sutherland (2007), проведенного на основе семи крупных исследований, включивших 333102 человека, было показано, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) (свыше 25,0) сопровождается пропорциональным ростом риска развития астмы [5, 9]. Отношение шансов для субъектов с избыточной массой тела, по их данным,

составило 1,38, а при наличии ожирения – 1,92 [5, 9]. Авторы охарактеризовали взаимосвязь между избыточной массой тела и риском развития астмы как «дозозависимую» [5, 9, 10]. При этом, согласно критериям ВОЗ, у взрослых нормальной массе тела соответствует ИМТ 18,5–24,9, ИМТ 25–29,9 – избыточному весу, а ожирение диагностируется при ИМТ выше 30. В педиатрической практике в качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений индекса массы тела – Z-Score индекса (SDS ИМТ: SDS – standard deviation score) [11]. В них учитывается не только рост и вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение ИМТ у детей меняется с развитием ребенка: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику жировой ткани. Согласно федеральным клиническим рекомендациям (Российская классификация, 2015 г.), с учетом рекомендаций ВОЗ (2006 г.), ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах 1,0 SDS ИМТ [11]. Данные нормативы объединяет общий принцип: перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-й перцентили). ВОЗ пользуется стандартными отклонениями –1, –2, –3 SDS, медиана +1, +2, +3 SDS [4, 11].

Хотелось бы отметить, что помимо ИМТ, некоторые исследователи предлагают дополнительно рассматривать окружность шеи. Так, Maltz et al. (2016) обнаружили, что у подростков большая окружность шеи ассоциируется с досто-

#### Сведения об авторах:

**Чурюкина Элла Витальевна** – к.м.н., доцент, в.н.с., начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ, Руководитель Ростовского отделения АДАИР – АДАИР-Дон, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бакирская, д. 4/1, кв. 9, email: [echuryukina@mail.ru](mailto:echuryukina@mail.ru).

**Лебеденко Александр Анатольевич** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, проректор по акушерству и педиатрии (директор НИИАиП) РостГМУ.

**Левкович Марина Аркадьевна** – д.м.н., в.н.с. НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ.

**Дударева Мария Васильевна** – д.б.н., в.н.с., заведующая лабораторией НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ.

**Галкина Галина Александровна** – д.м.н., заведующая детским эндокринным отделением НИИАиП, ФГБОУ ВО РостГМУ.

верно худшими показателями контроля над астмой и низким качеством жизни [5, 11].

Механизмы взаимосвязи между астмой и ожирением до конца неясны, несмотря на большое количество исследований и предложенных вероятных патогенетических механизмов, включая механические, иммунологические, генетические и гормональные концепции [4, 5, 12]. Определенный интерес представляет иммунологическая теория взаимосвязи, которая основывается на ключевой роли провоспалительных (в частности, лептина) и противовоспалительных адипокинов (адипонектина) [4, 5, 12]. Показано, что лептин обладает системным провоспалительным действием, что может играть роль в патогенезе БА: он стимулирует выработку ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-6 жировой тканью [5, 13, 14], отрицательно модулирует функцию регуляторных Т-лимфоцитов и стимулирует пролиферацию Th1-хелперов, выработку  $\gamma$ -интерферона [5, 15]. Напротив, адипонектин рассматривают в качестве противовоспалительного цитокина, способного ингибировать ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1, NF $\kappa$ B, а также индуцировать синтез других противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10, антагонист рецептора к ИЛ-1 [5, 15]. Кроме того, у больных астмой на фоне ожирения обнаруживаются измененные параметры неспецифического и местного иммунитета, а именно состояние нейтрофильного и макрофагальных звеньев [5, 12]. В связи с этим целью настоящего исследования была оценка иммунного статуса подростков, страдающих бронхиальной астмой с ожирением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, на условии письменного информированного согласия родителей, приняли участие 82 подростка в возрасте от 12 до 16 лет: 42 пациента, больных БА (20 девочек – 47,6% и 22 мальчика – 52,4%), которые были разделены на 2 группы с учетом индекса Z-Score (SDS ИМТ), и 40 здоровых детей без патологии органов дыхания, с нормальной массой тела (SDS ИМТ 0–1), которые составили группу контроля: 20 девочек (50,0%) и 20 мальчиков (50,0%). Антропометрия и оценка ИМТ проводились с помощью программ Antro и AntroPlus. В 1-ю группу (n=20) включены больные БА с нормальной массой тела (SDS ИМТ 0–1): 10 девочек (50,0%) и 10 мальчи-

ков (50,0%), во 2-ю группу (n=22) вошли больные БА с ожирением различной степени (SDS ИМТ  $\geq +2,0$ ): 10 девочек (45,5%) и 12 мальчиков (54,5%). Степень ожирения определяли по стандартным отклонениям SDS ИМТ (SDS – standard deviation score). При SDS ИМТ 2,0–2,5 выставляли 1-ю степень ожирения (10 детей – 45,5%), при SDS ИМТ 2,6–3,0 – 2-ю (9 подростков – 40,9%), при SDS ИМТ 3,1–3,9 – 3-ю (2 мальчика – 9,1 %), при SDS ИМТ  $\geq 4,0$  – 4-ю (1 ребенок – 4,5%). У детей без диагноза «ожирение», помимо определения SDS ИМТ, проводилось измерение окружности шеи. Дети контрольной группы разделялись по полу и возрасту. У 5 девочек 12 лет окружность шеи в среднем составила  $30,0 \pm 1,07$  (90-й перцентиль 31 см); у 5 девочек 13 лет –  $29,4 \pm 0,98$  (90-й перцентиль 31 см); у 5 девочек 14 лет –  $30,9 \pm 1,3$  (90-й перцентиль 32,5 см); у 5 девочек 15 лет –  $30,8 \pm 0,95$  см (90-й перцентиль 32,05 см). У 5 мальчиков 12 лет окружность шеи в среднем составила  $30,1 \pm 1,98$  (90-й перцентиль 32,2 см); у 5 мальчиков 13 лет –  $31,5 \pm 2,17$  (90-й перцентиль 34 см); у 5 мальчиков 14 лет –  $33,8 \pm 1,93$  (90-й перцентиль 36 см); у 5 мальчиков 15 лет –  $30,8 \pm 0,95$  см (90-й перцентиль 33,2 см).

Критерии включения: верифицированный, согласно критериям международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА [16], диагноз БА разной степени тяжести; подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (прирост ОФВ1  $\geq 12\%$  и  $>200$  мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг салбутамола); возможность правильного использования базисных препаратов (ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в виде монотерапии либо в комбинации их с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА); антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР)); адекватная оценка своего состояния.

Критерии исключения: обострение БА; возраст меньше 12 лет; заболевания сердца; сахарный диабет; тяжелая почечная и печеночная недостаточность, первичный иммунодефицит (ПИД). Больные, независимо от тяжести течения заболевания, при включении в исследование получали базисную терапию и находились в стабильном (контролируемом) состоянии, вне



обострения заболевания в течение последних 2 месяцев.

Всем пациентам, помимо определения SDS ИМТ, определяли характер распределения жировой ткани по величине окружности талии (ОТ) и по отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), так называемый индекс ОТ/ОБ. У всех подростков 2-й группы с SDS ИМТ $\geq$ +2,0 отмечалось абдоминально-висцеральное ожирение (отношение ОТ/ОБ более 0,8 у девушек и более 0,9 у юношей) [12]. Абдоминальное ожирение вызывает нарушение функции респираторной системы, что связано с избыточным объемом мягких тканей, жировой инфильтрацией грудной клетки, увеличением легочного объема крови [10, 12]. Данные, полученные Shore [10], указывают, что не само избыточное накопление жира является фактором риска БА, а именно расположение его в абдоминальной области.

Всем пациентам проводилась спирометрия согласно существующим стандартам и разработанному нами алгоритму инструментальной верификации диагноза бронхиальной астмы [17], с исследованием объема форсированного выдоха (ОФВ1), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в виде процента от должных величин; с использованием аппарата «SPIROSIFT-3000» (Funuda

CD19+ на цитометре «CoulterXL», содержанием иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови по Манчини, интенсивность кислородзависимого метаболизма в НСТ-тесте [18]. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови (FNO $\alpha$ , IL-6), IgE, С-реактивного белка (СРБ) – методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7,0. Корреляционные связи определяли с помощью метода Пирсона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая клиническое течение астмы у подростков, было выяснено, что полный контроль заболевания (по результатам АСТ-теста и исследования функции легких) достигался на фоне постоянной базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами как в виде монотерапии, так и в сочетании с ДДБА либо антилейкотриеновыми препаратами, а также при высоком комплайнсе с самими детьми и их родителями. Однако ретроспективный анализ клинической картины заболевания в течение 12 месяцев до включения в исследование показал различия между группами по степени тяжести БА (таблица 1). Анализ сравнительной характеристики боль-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых подростков с бронхиальной астмой по степени тяжести

Группы больных БА	Степень тяжести БА		
	БА легкое течение	БА средней тяжести	БА тяжелое течение
1-я группа (n=20) (SDS ИМТ=0-1), абс/%	6/30,0*	10/50,0	4/20,0*
2-я группа (n=22) (SDS ИМТ $\geq$ 2,0), абс/%	1/4,5	14/63,6	7/31,8

**Примечания:**

- 1) Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.
- 2) \*Статистически значимые различия между группами при  $p < 0,05$ .

Densh Co., Ltd. Japan). Иммуный статус оценивали фенотипированием лимфоцитов с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам CD3+, CD4+, CD8+, CD16+,

ных БА по степени тяжести показал, что при сочетании БА и алиментарного ожирения даже у подростков, при меньшей длительности заболевания чаще встречаются больные со средним и

тяжелым течением заболевания ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов второй группы диагностированы сопутствующие состояния, такие как ГЭРБ – у 6 (27,3%), хронический риносинусит – у 7 (31,8%), аутоиммунный тиреоидит – у 1 (4,5%), атопический дерматит – у 1 (4,5%), аллергический ринит интермиттирующий – у 2 (9,1%). В то время, как в первой группе было отмечено преобладание атопических сопутствующих заболеваний: персистирующий аллергический ринит – у 16 (80,0%) подростков, атопический дерматит – у 9 (45,0%), инсектная аллергия – у 1 (5,0%), эпизоды острой крапивницы в анамнезе у 2 детей (10,0%). Такое качественное различие коморбидностей у больных БА указывает на некоторые фенотипспецифические аспекты, требующие дальнейшего исследования.

Результаты исследования функции внешнего дыхания выявили различия по всем показателям в сравнении с контролем (таблица 2). Статисти-

сии легких в результате отложения жира вокруг ребер, в средостении, в брюшной полости, что приводит к нарушению физиологии дыхания, а также наблюдающееся при ожирении снижение основных легочных объемов, в особенности резервного объема выдоха и функциональной резервной емкости. Таким образом, при ожирении может наблюдаться рестрикция – уменьшение легочных объемов и обструкция – сужение дистальных дыхательных объемов.

В настоящее время не вызывает сомнения наличие у больных БА системного воспаления, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Исследование Visser и соавторов [20] показывает, что величина ИМТ напрямую коррелирует с продукцией провоспалительного ИЛ-6, уровнем С-реактивного белка. Жировая ткань также способна выделять ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , простагландин E2, что обуславливает через Th2-хелперы повышение цитокинового ответа и уве-

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой 1-й и 2-й групп в сравнении с контролем

Показатель	1-я группа (n=20) (SDS ИМТ=0-1)	2-я группа (n=22) (SDS ИМТ $\geq$ 2,0)	Контроль (n=40) (SDS ИМТ=0-1)
ФЖЕЛ, %	90,6 $\pm$ 20,3	85,2 $\pm$ 22,7	105,0 $\pm$ 22,0
ОФВ1, %	84,5 $\pm$ 10,2	79,0 $\pm$ 10,9	106,2 $\pm$ 9,8
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	77,23 $\pm$ 9,7	68,49 $\pm$ 6,8	84,6 $\pm$ 3,6
ДОФВ1, %	11,8 $\pm$ 7,4	11,3 $\pm$ 8,2	3,0 $\pm$ 2,8

**Примечания:**

- 1) Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.
- 2) Статистически значимые различия между группами при  $p < 0,05$ .

чески значимых различий между группами не установлено, несмотря на очевидную тенденцию к снижению индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) у больных БА с абдоминальным ожирением. В работах ряда исследователей [13, 19, 20] показано, что ожирение нарушает функцию легких по нескольким механизмам: повышение потребления кислорода на 25% и выше в сравнении с пациентами без ожирения; затруднение экскур-

сивает выработку ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, связанных с аллергическим воспалением [12, 20]. Анализ исследуемых цитокинов в нашем исследовании выявил более высокие уровни ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 в сравнении с контролем, которые регистрировались в группе больных БА в сочетании с ожирением (таблица 3), а также во 2-й группе больных с ожирением SDS ИМТ был положительно взаимосвязан с уровнем СРБ ( $r=0,58$ ,  $p=0,001$ ).

При оценке иммунного статуса больных было выявлено, что в первой группе отмечалось снижение популяции зрелых Т-лимфоцитов (CD3+62,2±3,2%), Т-хелперов (CD4+31,2±3,2%) и повышение популяции В-лимфоцитов (CD19+9,2±1,6%) [1, 12]. В группе больных с ожирением установлено увеличение уровня популяции зрелых лимфоцитов (CD3+ 83,3±2,0%); лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью (CD4+ 43,6±2,7%); тенденция увеличения цитотоксических лимфоцитов (CD8+22,6±1,8%) в сравнении с первой группой (CD8+21,8±1,2% контроль CD8+ 20,7±1,3%) [12]. Как уже отмечалось, увеличение хелперов может способствовать синтезу провоспалительных цитокинов [1, 2, 5, 12]. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня CD3+( $r=0,56$ ;  $p<0,01$ ) и CD4+( $r=0,56$ ;  $p<0,01$ ) от объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), коэффициента ОТ/ОБ [12]. Уровень CD19+ лимфоцитов превышал

способности жировой ткани активировать гуморальное звено иммунной системы [8, 12]. Анализ параметров фагоцитарного звена у больных показал увеличение метаболической активности нейтрофилов в обеих группах бронхиальной астмы (107,3±0,51 у.е. в 1-й группе и 115,2±1,42 у.е. во 2-й) по сравнению с контролем (99,4±1,60 у.е.) [12].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бронхиальная астма у подростков гетерогенна клинически, что проявляется разнообразием характера течения, ответа на проводимую терапию, особенностями статуса, в том числе эндокринного и иммунного. Выявленные изменения последнего показали, что у больных БА с ожирением имеет место стимуляция Т- и В-клеточного звена и значительное увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов, снижение резервных возможностей кислородзависимого фагоцитоза, что в сочетании с

Таблица 3. Показатели уровней ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и СРБ в периферической крови у больных бронхиальной астмой 1-й и 2-й групп в сравнении с контролем

Показатель	1-я группа (n=20) (SDS ИМТ=0–1)	2-я группа (n=22) (SDS ИМТ $\geq$ 2,0)	Контроль (n=40) (SDS ИМТ=0–1)
ИЛ-6, пг/мл	2,02±1,24	5,64±2,06	1,72±0,37
ФНО $\alpha$ , пг/мл	2,44±1,68	4,20±1,27	1,12±0,18
СРБ, мг/л	4,18±2,04	7,2±1,8	4,07±1,39

#### Примечания:

- 1) Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.
- 2) Статистически значимые различия между группами при  $p<0,05$ .

контрольный (CD19+ 8,3±1,4%), что наряду с повышением уровней сывороточного IgA (2,14±0,35 г/л), общего IgE (196,8±111,47 МЕ/мл) по сравнению с больными первой группы (IgA 1,88±0,12 г/л), общего IgE (211,79±197,63 МЕ/мл), говорит о степени активности аллергического воспаления дыхательных путей, усугубляющееся на фоне ожирения [12, 19]. Выявлена корреляционная сильная прямая связь между CD19+ и коэффициентом ОТ/ОБ ( $r=0,84$ ;  $p<0,01$ ), свидетельствующая о

повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) и СРБ (таблица 3) у данных пациентов [12] ассоциируется с системным воспалением, которое приводит к усилению степени активности аллергического воспаления дыхательных путей у больных с БА [12, 14, 19]. Ожирение у пациентов с бронхиальной астмой следует рассматривать как отдельный фенотип заболевания и требует дальнейшего изучения и подбора возможного «фенотипспецифического» лечения и стратегии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности // Российский аллергологический журнал. 2015. № 2. С. 11–14. <http://rusalljournal.ru/>
2. Чурюкина Э.В. Эффективность иммуномодуляторов в комплексном лечении больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук. ГОУВПО «Ростовский государственный медицинский университет». Ростов-на-Дону, 2007.
3. Мицкевич С.Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения // Вестник Челябинского государственного университета. 2014. № 4 (333). Образование и здравоохранение. Вып. 3. С. 79–85.
4. Шартанова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме // Аллергология и иммунология. – 2015. № 2–3. С. 40–49.
5. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клинико-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25017>
6. Boulet L.P. Asthma and obesity // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol. 43, № 1. P. 8–21.
7. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma/A.E.Dixon, F.Holguin, A. Sood et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2010. Vol. 7, № 5. P. 325–335.
8. Tantisira K.G., Weiss S.T. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma // Thorax. 2001. Vol. 56, Suppl. 2. P. 64–73
9. Beuther D., Sutherland E. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // Am.J.Respir. Crit. Care Med. Apr 2007. Vol. 175, № 7. P. 661–666.
10. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial / H.A.Scott, P.G.Gibson, M.L. Garg et al. // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol. 43, № 1. P. 36–49.
11. Dietz W.H., Robinson T.N. Clinical practice. Overweight children and adolescents // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 2100–2109.
12. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Патогенетические аспекты формирования различных вариантов бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2017. № 1. С. 194–196. <http://rusalljournal.ru/>
13. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance / J. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu et al // Eur. Cytokine Netw. Mar 2006. Vol. 17, № 1. P. 4–12.
14. Pretolani M., Goldman M. Cytokines involved in the downregulation of allergic airway inflammation // Res. Immunol. 1997. Vol. 148, № 1. P. 33–38.
15. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T-cell immune response and protects mice from atherosclerosis / S.Taleb, O.Herbin, H. Ait Oufella et al. // Arterioscler. Thromb Vasc Biol. Dec 2007. Vol. 27, № 12. P. 2691–2698.
16. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. cited 2017 May 17. Available from: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org)
17. Чурюкина Э.В., Голошубова Е.А. Оптимизация алгоритма спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы // Российский иммунологический журнал. – 2015. Т.9, № 5. С. 240. <http://www.immunoforum.ru>
18. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Методические рекомендации по оценке иммунного статуса. М., 1984. С.55.
19. Adeniyi F.B., Young T. Weightloss interventions for chronic asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 7. D009339.
20. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. Health ABC Study/J.Y.Koster, S.Stenholm, D.E. Alley et al. // Obesity (Silver Spring). 2010. Vol. 18. P. 2354–2361. ■

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, СТРУКТУРА ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФИЦИРОВАННОСТИ И ЕЁ РОЛЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА И ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Р.А. Беловолова<sup>1</sup>, Л.В. Маврина<sup>1</sup>, С.Х. Домбаян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МБУЗ «Городская больница №20», г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность исследования связана с широкой герпес-вирусной инфицированностью (ГВИ) детей, распространенностью вирус-ассоциированных заболеваний и возможностью формирования под влиянием ГВИ иммунопатологических синдромов, проявляющихся иммунодефицитным и аутоиммунным процессами. Обследовано 227 детей с воспалительными заболеваниями почек и кишечника. Иммунологические методы включали стандартные методики оценки клеточного и гуморального звеньев иммунитета, иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразно-цепная реакция (ПЦР) – для оценки противогерпетического иммунитета. Выявлены возрастные особенности становления противогерпетического гуморального иммунитета: первичное моноинфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) чаще происходит у детей младшего возраста, у детей 4–7 лет возможно моноинфицирование вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ), у детей более старшего возраста чаще регистрируется микст ГВИ. Выявлена ассоциативная связь обострений НС и активации ГВИ. Особенности иммунного статуса у детей с нефротическим синдромом (НС) определяются стадией НС и наличием активной ГВИ, которые проявляются дисбалансом факторов врожденного и адаптивного иммунитета, характерного для иммунодефицитного состояния (ИДС) и развития аутоиммунного процесса. Обоснована необходимость комплексного лечения с включением противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Обсуждается значимость ГВИ для формирования соматической патологии у детей.

Ключевые слова: общая инфицированность вирусами герпеса, противогерпетический гуморальный иммунитет, нефротический синдром, пиелонефрит, хронический неспецифический неязвенный колит, аутоиммунный синдром.

## Age features, structure of herpesvirus infection and its role in chronic inflammatory bowel and kidney diseases in children

R.A. Belovolova<sup>1</sup>, L.V. Mavrina<sup>1</sup>, S.Kh. Dombayan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> City Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Rostov state medical university Ministry of Health and Social development of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

The relevance of the study is related to the widespread herpesvirus infection of children, the prevalence of virus-associated diseases and the possibility of forming immunopathological syndromes that are manifested by immunodeficiency and autoimmune processes under the influence of GVI. 227 children with inflammatory diseases of the kidneys and intestines were examined. Immunological methods included standard methods for assessing the cellular and humoral immunity, ELISA and PCR for assessing antiherpetic immunity. Age-related features of the formation of anti-herpes humoral immunity are revealed: primary mono-infection of CMV occurs more often in young children, in children 4-7 years of age, monoinfection of EBV is possible, in children of older age a GVI mix is often recorded. The associative connection of exacerbations of NS and activation of GVI was revealed. Features of the immune status in children with NS are determined by the stage of NS and the presence of active GVI, which are manifested by imbalance of the factors of congenital and adaptive immunity, characteristic for IDS and the development of autoimmune process. The necessity of complex treatment with the inclusion of antiviral and immunomodulating drugs is substantiated. The importance of GVI for the formation of somatic pathology in children is discussed.

Keywords: general infection with herpes viruses, antiherpetic humoral immunity, nephrotic syndrome, pyelonephritis, chronic nonspecific non-ulcerative colitis, autoimmune syndrome

Современные представления о биологических свойствах вирусов герпеса (ВГ), их пантропизме, влиянии на иммунную систему, широком распространении в природе, высокой степени инфицированности ВГ человеческой популяции [1–3], не оставляют сомнений в этиопатогенетической их роли в развитии воспалительных и аутоиммунных процессов. Строение и функция кишечника, почек, широкое представительство иммунокомпетентных клеток (ИКК) в них, постоянный антигенный контакт обеспечивают структурно-функциональный плацдарм для формирования аутоиммунного воспаления [4–6]. Ассоциированность ГВИ и воспалительных заболеваний кишечника [7–9], почек [10–14] указывают на роль ВГ в развитии патологии этих органов. Обсуждается роль ГВИ как этиологического фактора или фактора, вызывающего прогрессирующее течение гломерулонефрита [15], влияние на развитие гормонорезистентности [12, 13]. Основные патогенетические механизмы вирусиндуцированного поражения почек, как показали масштабные исследования «NEPHROVIR», проведенные С. Dossier и соавт. [16], связаны с функционированием иммунной системы и проявляются: а) прямым цитопатическим эффектом на клетки почечной паренхимы, повреждением инфицированных клеток почечного эпителия Т-киллерами, НК-клетками [17–19]; б) образованием и депонированием вирус-содержащих иммунных комплексов, где в качестве антигена (АГ) могут выступать собственные АГ ткани почек, модифицированные ВГ, или антигенами ВГ, по структуре похожими на антигены почечной ткани (мимикрия), что приводит к выработке аутоантител (аутоАт) [14–18, 20]; в) нарушением баланса цитокинов, которые инициируют возникновение патологического процесса в ткани почек [16–18, 21]. Иммуносуппрессирующее влияние вирусов может быть связано с цитопатическим эффектом действия на ИКК [13, 14], способностью вирусов вырабатывать вирускины, которые по своему эффекту напоминают действие некоторых цитокинов, в частности IL-10 [22].

Актуальность изучения вирус-индуцированных заболеваний у детей связана с тем, что у 70–80% детей к 5 годам происходит первичное инфицирование ВГ [2, 7, 23]. Исходы этого процесса, возможность развития вирус-ассоциированных заболева-

ний, вопросы их диагностики, лечения и профилактики недостаточно изучены.

**Цель исследования:** выявить общую инфицированность (ОИ) ВГ, ассоциированность ГВИ у детей с хроническими колитами, пиелонефритом и нефротическим синдромом, проследить возрастную динамику инфицированности ВГ и её спектр, изучить особенности иммунного статуса и состояние гуморального противогерпетического иммунитета.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 227 детей, находившихся на стационарном лечении в детском гастроэнтерологическом или нефрологическом отделениях МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростова-на-Дону. 40 детей с хроническими неспецифическими неязвенными колитами (ХННК) в фазе обострения были разделены на 2 группы: 1-я группа – дети до 5 лет и 2-я – дети старше 5 лет. Среди 146 детей с хроническим пиелонефритом (ХП) в стадии обострения выделены возрастные группы: 1–3 года – 24 ребенка, 4–7 лет – 62 ребенка, 8–10 лет – 21 ребенок и 11–14 лет – 25 детей. Обследован 41 ребенок с нефротическим синдромом (НС), а именно нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ). Дебют заболевания был диагностирован у 16 детей в возрасте 2–7 лет и рецидив нефротического синдрома – у 25 детей, из них в возрасте 2–7 лет – у 12 детей и 8–16 лет – у 13 детей. Диагноз ХННК, ХП, НС устанавливался на основании анамнестических данных, комплексного клинико-лабораторного, эндоскопического и УЗИ обследования. Дети с другой соматической патологией и клиническими проявлениями атопии, аллергических реакций в группу наблюдения не включались.

Гуморальный противогерпетический иммунитет оценивался по содержанию антител IgM, IgG, авидности антител IgG к ВГ. Наличие общей инфицированности к ВГ устанавливали при выявлении антител IgM и/или IgG разной авидности хотя бы к одному из возбудителей ГВИ. Антитела к ВГ в сыворотке крови детей выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов «ВектоВПГ-1,2-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоВЭБ-VCA-IgG», «ВектоВЭБ-VCA-IgM», «ВектоВЭБ-NA-IgG», «ВектоВЭБ-EA-

IgG», а для оценки авидности IgG к данным вирусам использовали наборы «ВектоВПП-1,2- IgG-авидность», «ВектоЦМВ-авидность» и «Векто-ВЭБ-VCA-IgG-авидность» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Интерпретацию результатов ИФА проводили согласно инструкциям по применению этих наборов реагентов.

Иммунный статус оценивали с учетом рекомендаций А.Н. Чередыева и Л.В. Ковальчука (1997) по состоянию клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной системы. Содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+, CD3-CD19+) определяли с помощью моноклональных антител (производства Beckman Coulter,) и регистрацией их на проточном лазерном цитофлюориметре «FC-500» производства Beckman Coulter; уровни основных классов сывороточных иммуноглобулинов (M, G, A) – методом радиальной иммунодиффузии (Mancini G. et al., 1965); содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови – в реакции преципитации в 4,16% р-ре ПЭГ (Haskova et al. в модификации Ю.А. Гриневиц и И.А. Алферовой, 1981); метаболическую активность фагоцитов – по тесту восстановления нитросинего тетразолия (NBT-тесту, Б.В. Пинегин, 2007). Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации проводили по Каль-Калифу (1941):  $ЛИИ = (4 \text{ мц.} + 3 \text{ ю} + 2 \text{ п} + \text{с}) \times (\text{пл.к.} + 1) / (\text{Лф} + \text{Мон}) \times (\text{э} + 1) = 0,2 - 1,0$ .

Полученные данные обрабатывали с помощью программ «Статистика 6,0» и «Биостат» для Windows XP. Для сравнения показателей между группами использовали критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У детей с ХННК в возрасте до 5 лет в 72% случаев определялись специфические противогерпетические антитела к ЦМВ и/или к ВЭБ; у детей старше 5 лет специфические противогерпетические антитела определялись в 86% случаев и их спектр включал антитела к ЦМВ, ВЭБ и ВПП

(1+2 типа), что свидетельствовало об инфицированности их вирусами герпеса. Общей закономерностью реакции факторов врожденного и адаптивного иммунитета у всех обследованных детей с ХННК были изменения в общем анализе крови (ОАК), увеличение уровня лейкоцитарного индекса интоксикации ( $ЛИИ = 1,38 \pm 0,2$ ), угнетение метаболической активности нейтрофилов, дисбаланс субпопуляций лимфоцитов и дисиммуноглобулинемия разной направленности и степени выраженности. У детей в возрасте до 5 лет в ОАК регистрировался лейкоцитоз (количество лейкоцитов  $8,9 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $47,7 \pm 2,3\%$ ), субпопуляционный состав Т-лимфоцитов не претерпевал существенных изменений (Т-лимфоциты с маркерами CD3+ –  $66,8 \pm 3,2\%$ ; с маркерами CD3+CD4+ –  $41,5 \pm 2,3\%$ ; с маркерами CD3+CD8+ –  $20,1 \pm 1,2\%$ ; ИРИ – 2.0); суммарное содержание сывороточных иммуноглобулинов практически не отличалось от нормальных показателей и составляло 11,1 г/л, (уровень IgM –  $1,0 \pm 0,20$ ; IgG –  $9,3 \pm 0,5$ ; IgA –  $0,9 \pm 0,27$  г/л), незначительно изменялось соотношение классов иммуноглобулинов, что проявлялось относительным снижением уровня IgG до 78,4% (норма  $80,3 \pm 1,2\%$ ). Содержание ЦИК составляло  $54,3 \pm 4,1$  у.е. Отмечалось снижение резервного потенциала фагоцитов: NBT спонтанный –  $95,9 \pm 4,7$  у.е.; стимулированный NBT –  $122,7 \pm 3,8$  у.е., коэффициент стимуляции 1,4) У детей 2-й группы в ОАК количество лейкоцитов составило  $7,5 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов –  $41,2 \pm 5,1\%$ , дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов характеризовался снижением Т-хелперной активности ( $38,7 \pm 1,6\%$ ), снижением ИРИ до 1,5; суммарное содержание сывороточных иммуноглобулинов составляло 13,8 г/л. Дисиммуноглобулинемия проявлялась более разнообразными изменениями уровня сывороточных иммуноглобулинов: содержание IgA составляло 1,4 г/л (разброс от 0,5 до 2,7 г/л), уровень IgM – 1,11 г/л (колебания от 0,6 до 1,7 г/л), уровень IgG –  $11,72 \pm 3,4$  г/л), что

### Сведения об авторах:

**Беловолова Розалия Александровна** – д.м.н., ст. науч. сотр., врач консультант аллерголог-иммунолог, МБУЗ городская больница № 20, Ростов на Дону, 344091, г. Ростов на Дону, пр-кт Коммунистический, д. 27, кв. 131, email: rb2010@mail.ru.

**Маврина Лариса Валерьевна** – врач-нефролог, отделение нефрологии для детей, МБУЗ городская больница № 20, Ростов на Дону.

**Домбая Светлана Христофоровна** – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС РостГМУ, г. Ростов на Дону, врач-педиатр, педиатрическое соматическое отделение МБУЗ городская больница №20, г. Ростов на Дону.

Таблица 1. *Общая инфицированность и спектр специфичных антител к вирусам герпеса в возрастных группах детей с пиелонефритом*

IgM и/или IgG к одному из ВГ или их сочетанию	Количество больных ХП (%) с положительным результатом выявления антител в возрастных группах				
	До 1 года, n=14	1–3 года, n=24	4–7 лет n=62	8–10 лет, n=21	11–14 лет, n=25
ОИ	11 (78,6)	18 (75,0)	54 (87,1)	20 (95,2)	22 (88,0)
ЦМВ	0	9 (37,5)	5 (8,1)	1 (4,8)	0
ВЭБ	0	0	8 (12,9)	2 (9,5)	4 (16,7)
ВПГ	1 (7,1)	1 (4,2)	3 (4,8)	1 (4,8)	0
ВЭБ + ЦМВ	1 (7,1)	5 (20,8)	12 (19,4)	8 (37,5)	3 (12,0)
ВЭБ + ВПГ	0	2 (8,3)	8 (12,9)	2 (9,5)	3 (12,0)
ЦМВ + ВПГ	3 (21,4)	1 (4,2)	2 (3,2)	1 (4,8)	3 (12,0)
ВЭБ + ЦМВ + ВПГ	6 (42,9)	0	16 (25,8)	5 (23,8)	9 (36,0)

**Примечание:** ОИ – общая инфицированность (наличие IgM и/или IgG к любому из ВГ или их сочетанию).

может быть связано с сопутствующими влияниями на синтез иммуноглобулинов дисбактериоза, инфекционных агентов. Повышалось содержание ЦИК до  $78,6 \pm 3,4$  ед. Снижались адаптивные возможности фагоцитов, что проявлялось уменьшением показателя, стимулированного НВТ, до  $143,5 \pm 4,8$  у.е., коэффициента стимуляции до  $1,5 \pm 0,4$  при сохранении нормальной метаболической активности фагоцитов в спонтанном НВТ –  $100 \pm 2,7$  у.е.

Итак, анализ результатов иммунологического обследования у детей с ХННК выявил возрастные особенности ОИ ВГ и её спектра и нарушений иммунологической реактивности.

У 125 из 146 (85,6%) детей с ХП в стадии обострения выявлена инфицированность герпес-вирусами. Показатель ОИ для разных возрастных групп варьировал от 75,0 до 95,2% (таблица 1). При этом и спектр антител к ВГ зависел от возраста обследуемых лиц. Так, сероположительными только к ЦМВ были 37,5% больных в возрастной группе 1–3 года; антитела, характерные для моноинфицирования ВЭБ, впервые были выявлены у детей 4–7 лет (у 12,9%), а к 11–14 годам определялись у 16,7% обследуемых детей. Серологические марке-

ры, свидетельствующие о сочетанной инфекции ВЭБ и ЦМВ, были выявлены у 37,5% больных ХП в возрасте 8–10 лет. Количество микст-инфицированных ВЭБ+ЦМВ+ВПГ детей до 1 года составило 42,9%, а в возрастных группах 4–7 и 11–14 лет 25,8 и 36,0% соответственно.

Для оценки активности инфекций ЦМВ и вирусу простого герпеса 1+2 типов (ВПГ) использовали результаты определения в сыворотке крови обследуемых больных Ат IgM и avidности Ат IgG к этим вирусам, а ВЭБ-инфекции – дополнительно Ат IgG к ранним антигенам (ЕА). Это позволяет оценить активность каждой из трех инфекций ВГ (вне зависимости от того, представлены они моно- или микст-инфицированием).

У детей с ХП и с ЦМВИ из группы до 1 года противовирусные Ат IgM и Ат IgG низкой avidности, характерные для активной стадии инфекции, были определены в 40,0% случаев; в возрасте 1–3 года – у 33,3%, а в группе от 8 до 11 лет – 13,3% (таблица 2). У 44 больных ХП, инфицированных ВЭБ, из возрастной группы 4–7 лет в 11 (25,0%) случаях были обнаружены серологические маркеры Ат IgM к VCA и Ат IgG к EA ВЭБ, свидетельствующие о развитии иммунного ответа – синтеза



антител, по динамике которого можно судить об активности инфекционного процесса.

Таким образом, в результате серологического обследования выявлены возрастные особенности инфицирования ВГ больных ХП в стадии обострения. Показано, что моноинфекция одним из герпес-вирусов встречается преимущественно у детей младшего возраста. При этом инфицирование пациентов этой группы различными сочетаниями ВГ составляло 33,3%, тогда как в остальных возрастных группах доля детей с микст-инфекциями ВГ варьировала от 61,3 до 72,0 %. Высокие цифры наличия Ат IgG низкой avidности к ВПГ у детей до 1 года не могут служить достоверным показате-

лем их инфицированности, поскольку нельзя исключить материнского происхождения этих антител. Наиболее часто активные стадии инфекций ЦМВ были выявлены у детей до 3 лет, с возрастом их число резко снижалось. Это, очевидно, связано с первичным инфицированием ВГ преимущественно в ранние годы жизни.

При обследовании 41 больного нефротическим синдромом ОИ ВГ составила 92,7%. Причем при дебюте НС ОИ диагностирована у 81,3%, при рецидиве НС – у 100% обследованных детей (табл. 3). У пяти детей в возрасте 2–7 лет с дебютом НС были определены антитела к одному из ВГ (ЦМВ или ВПГ), а у восьми – к двум или трем герпес-

Таблица 2. Показатели активной и латентной ГВИ у детей разного возраста с пиелонефритом

IgM, IgG и индекс avidности и (ИА) IgG к одному из исследуемых вирусов		Количество детей с положительным результатом выявления серологических маркеров ГВИ в возрастных группах				
		До 1 года	1–3 года	4–7 лет	8–10 лет	11–14 лет
ЦМВ	IgM и/или IgG	10	15	35	15	15
	IgM,	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	0	0
	IgG, ИА < 30 %	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	0
	IgG, ИА > 50 %	6	10	32	13	15
	Активная инфекция, %	40,0	33,3	8,6	13,3	0
ВЭБ	IgM и/или IgG	7	7	44	17	19
	IgM к VCA + IgG к EA (ранняя первичная инфекция)	0	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	0
	IgM к VCA + IgG к EBNA-1 (реактивация инфекции)	0	0	<u>2</u>	<u>1</u>	0
	IgG к EA + IgG к EBNA-1 (ранняя паст-инфекция)	<u>1</u>	0	<u>8</u>	0	0
	IgG к EBNA-1 (поздняя паст-инфекция)	6	6	33	15	19
	Активная инфекция, %	14,3	14,3	25,0	11,8	0
ВПГ	IgM и/или IgG	10	4	29	9	15
	IgM,	<u>1 10%</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	0	0
	IgG, ИА < 50 %	<u>7</u>	<u>2</u>	<u>9</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
	IgG, ИА > 60 %	2	1	19	6	14
	Активная инфекция, %	80,0	75,0	34,5	33,3	6,7

Примечание: цифры, выделенные жирным шрифтом и подчеркиванием, – количество детей с активной инфекцией ВГ.

Таблица 3. *Общая инфицированность и спектр специфических антител к вирусам герпеса у детей с нефротическим синдромом*

IgM и/или IgG к одному из ВГ или их сочетание	Количество положительных результатов выявления антител к ВГ у детей с НС			
	в возрасте			Все больные, n=41
	2–7 лет,		8–16 лет,	
	с дебютом, n=16	с рецидивом, n=12	с рецидивом, n=13	
ОИ	13 (81,3)	12 (100)	13 (100)	38 (92,7)
ЦМВ	4 (25,0)	0	5 (38,5)	9 (22,0)
ВЭБ	0	0	4 (30,8)	4 (9,7)
ВПГ	1 (6,3)	0	1 (7,7)	2 (4,9)
ВЭБ + ЦМВ	2 (12,5)	5 (41,7)	0	7 (17,1)
ВЭБ + ВПГ	0	1 (8,3)	0	1 (2,4)
ЦМВ + ВПГ	0	0	0	0
ВЭБ + ЦМВ + ВПГ	6 (37,5)	6 (50,0)	3 (23,0)	15 (36,6)

вирусам одновременно. Спектр противовирусных антител, выявляемых у больных с рецидивом НС аналогичного возраста, имел существенные отличия – определялись Ат, характерные для микстинфицирования ВГ. В возрастной группе 8–16 лет у детей с рецидивом НС в 77,0% случаев были определены антитела, свидетельствующие о моноинфицированности (преимущественно ЦМВ или ВЭБ).

При исследовании гуморального противогерпетического иммунитета у детей с дебютом НС в возрасте 2–7 лет было показано, что противовирусные Ат IgM и/или Ат IgG низкой avidности к ЦМВ, характерные для активной инфекции, выявляются у 33,3% пациентов; при рецидиве НС – у 27,3% больных (таблица 4). У детей из этих групп антитела к ВЭБ, характеризующие активный инфекционный процесс, определялись в 12,5 и 16,7% случаях соответственно. Следует отметить, что у всех детей с рецидивом НС в возрасте 8–16 лет ГВИ протекают в латентной форме. При этом у 12,6% из них ранее выявляемые антитела к ВГ не обнаружи-

вались (феномен «исчезновения антител»), что могло быть связано с проводимой иммуносупрессивной терапией. В данных случаях для подтверждения ГВИ исследовали методом ПЦР соскобы буккального эпителия и слизистой ротоглотки детей, с помощью которого в них была выявлена ДНК ЦМВ и ВЭБ.

С целью выяснения роли иммунных механизмов в развитии НС провели оценку иммунного статуса у больных детей. Общей закономерностью реакции иммунной системы пациентов с НС было развитие дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, снижение ИРИ, активация гуморального звена иммунитета с увеличением уровня ЦИК и угнетение метаболической активности фагоцитов. При дебюте НС у детей было отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов до 62,0%, а также иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) до 1,5 за счет дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, вследствие уменьшения количества Т-хелперов CD3+CD4+ до 38,3% и относительного увеличения супрессор-

Таблица 4. Показатели активной и латентной ГВИ у детей с НС

IgM, IgG и индекс avidности (ИА) IgG к одному из исследуемых вирусов герпеса		Количество положительных результатов выявления антител к ВГ у детей с НС			
		в возрасте			Все больные
		2–7 лет,		8–16 лет,	
		с дебютом	с рецидивом	с рецидивом	
ЦМВ	IgM и/или IgG	12	11	8	31
	IgM,	<u>4</u>	0	0	<u>4</u>
	IgG, ИА<30 %	0	<u>3</u>	0	<u>3</u>
	IgG, ИА>50 %	8	8	8	24
	Активная инфекция, %	33,3	27,3	0	22,6
ВЭБ	IgM и/или IgG	8	12	7	27
	IgM к VCA + IgG к EA (ранняя первичная инфекция)	0	0	0	0
	IgM к VCA + IgG к EBNA-1 (реактивация инфекции)	<u>1</u>	<u>2</u>	0	<u>3</u>
	IgG к EA + IgG к EBNA-1 (ранняя паст-инфекция)	0	0	0	0
	IgG к EBNA-1 (поздняя паст-инфекция)	7	10	7	24
	Активная инфекция, %	12,5	16,7,0	0	11,1
ВПГ	IgM и/или IgG	5	9	4	18
	IgM,	<u>1</u>	0	0	<u>1</u>
	IgG, ИА<50 %	<u>1</u>	0	0	<u>1</u>
	IgG, ИА>60 %	3	9	4	16
	Активная инфекция, %	40,0	0	0	11,1

Примечание: цифры, выделенные жирным шрифтом и подчеркиванием, – количество детей с активной инфекцией ВГ.

но-цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+ до 27,1% (таблица 5). Содержание в крови больных CD16-позитивных клеток (натуральных киллеров) составляло 7,9%, а В-лимфоцитов возросло до 33,0% и сопровождалось дисиммуноглобулинемией за счет значительного увеличения (до 2,3 г/л) концентрации общих IgM в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов с дебютом НС был повышен уровень ЦИК до 90,5 ед. В группе детей с рецидивом НС снижение общего количества Т-

лимфоцитов и значения ИРИ, вследствие дисбаланса их основных субпопуляций, было более выраженным (до 56,0% и 1,3 соответственно), а количество натуральных киллеров (3,5%) и В-лимфоцитов (24,0%) было сниженным по сравнению с показателями для больных с дебютом НС. Концентрация IgM лишь незначительно превышала референтные значения. При исследовании активности фагоцитоза в НВТ-тесте отмечено снижение коэффициента стимуляции фагоцитов,

Таблица 5. Показатели иммунного статуса у детей с НС в зависимости от стадии болезни

Исследуемые показатели иммунного статуса		Нормативные значения	Результаты определения показателей в группах больных детей, М±m	
			с дебютом НС	с рецидивом НС
Субпопуляции лимфоцитов, %	CD3+	71–82	62±1,5*	56±5,0*,**
	CD4+	47–56	38,3 ± 2,0*	28 ± 5,0*,**
	CD8+	18–25	27,1 ± 2,0*	22 ± 2,0**
	CD16+	4–10	7,9 ± 1,2	3,5 ± 0,9**
	CD19+	19–23	33 ± 3*	24 ± 3
ИРИ		1,9–2,1	1,55	1,30*
Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, г/л	IgA	0,35–1,05	0,70 ± 0,20	0,54 ± 0,20*
	IgM	0,65–0,95	2,30 ± 0,20*	1,15 ± 0,20**
	IgG	6,5–10,8	5,75 ± 1,10	6,79 ± 1,1
Уровень ЦИК, у.е.		0–60	90,5 ± 10,0*	70,0 ± 9,0*

**Примечание:** \* статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от возрастной нормы;

\*\* статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами больных с дебютом и рецидивом НС.

обусловленное уменьшением их резервного потенциала. Причинами выявленных изменений иммунного статуса детей с НС могла быть гормональная терапия, вызывающая иммуносупрессию, а также длительность заболевания, при котором индуцированный ГВИ воспалительный процесс с активацией иммунного компонента сменяется развитием поражения почек, связанных с фиброзными, фиброзно-кистозными и другими изменениями их ткани.

С целью предотвращения и/или снижения частоты рецидивов НС и обострений хронической ГВИ больным детям, получающим иммуносупрессивную терапию и сохраняющим иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов, дополнительно был назначен лечебный курс противовирусных препаратов, включая рекомбинантные интерфероны. После его проведения у детей увеличилась длительность ремиссии НС и сократилась частота рецидивов, а также не было отмечено ни одного случая реактивации ГВИ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОИ ВГ у детей с ХННК, ХП, НС оказалась выше, чем в общей популяции детей [2, 23–25].

Аналогичные закономерности выявлены и для больных с аллергией, и часто болеющих детей [23, 26]. У детей с ХННК к 5 годам инфицированность ГВ составила 72%, старше 5 лет – ОИ у 86% детей. Гуморальный противогерпетический иммунитет у детей до 5 лет характеризовался наличием Ат к ЦМВ и/или ВЭБ; у детей старше 5 лет – Ат к ЦМВ+ВЭБ+ВПГ. У детей с ХП ОИ к 3 годам составила 75%, а к 8–10 годам достигла 95,2%. Причем у детей 1–3 лет чаще встречается моноинфицированность ЦМВ, которая у 33% детей протекает в активной стадии. У детей 4–7 лет моноинфицированность чаще была представлена ВЭБ, у 25% детей – в активной форме. В группе детей старше 8 лет регистрировалась микстинфицированность ГВ. Отсутствие строгой зависимости обострения ХП и реактивации ГВИ предполагает, что выявленная ассоциативная связь ХП и ГВИ определяется в большей степени возрастными особенностями инфицирования ВГ детей и тяжестью течения пиелонефрита, и свидетельствует об опосредованной (триггерной) роли ГВИ в развитии ХП бактериальной этиологии. Триггерная роль ГВ обсуждается и при инфекции мочевыводящих путей [27].

У детей с НС прослеживается более тесная связь обострения НС и активации ГВИ. ОИ ВГ составила 92,7%, причем у детей с дебютом НС в возрасте 2–7 лет – 81%, а при рецидиве НС – 100%. Спектр противогерпетических Ат при дебюте НС представлен в основном Ат к ЦМВ, при рецидиве НС у детей в возрасте 8–16 лет моноинфицированность была представлена Ат к ВЭБ, но чаще регистрировалась микст-инфицированность. Существует мнение, что микст-инфицированность свидетельствует о кооперировании вирусов между собой с целью взаимного выживания обоих вирусов в организме человека [1].

Особенности спектра противогерпетических антител, обнаруженных при разных патологиях, с большой долей вероятности связаны со свойствами вирусов, их тропизма к определенным клеткам и органам, физиологии этих органов и их значимости в развитии патологии в разные возрастные периоды.

Обострения ГВИ, сочетающиеся с активацией гуморального звена иммунитета, проявляющиеся увеличением количества В-лимфоцитов, ЦИК и концентрации общего IgM в сыворотке крови у детей с дебютом НС, подчеркивают (подтверждают) патогенетическую роль ГВ, которые способны инициировать и/или поддерживать иммунное воспаление. Угнетение Т-клеточного звена иммунитета, проявляющееся снижением количества Т-лимфоцитов с маркерами CD3+ и CD3+CD4+, ИРИ на фоне угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с НС свидетельствует о формировании иммуносупрессии, в развитии которой определенная роль принадлежит и гормонотерапии. Следовательно, при НС, ассоциированном с ГВИ, развивается дисфункция иммунной системы, которая может проявляться комбинированным аутоиммунным синдромом в сочетании с постинфекционным вторичным иммунодефицитом. Развитие такого синдрома отражает нарушения иммунологической реактивности, которые лежат в основе хронизации процесса и в настоящее время рассматриваются как «главный фактор формирования картины хронического воспаления аутоиммунной природы» [28].

Диагностика этиопатогенетической связи ГВИ и обострения НС, ХП и ХННК подчеркивает необходимость комплексной оценки противовирусного гуморального иммунитета параллельно с

определением иммунного статуса, особенно в случае с обнаруженным «феноменом исчезновения антител», для оценки антителсинтезирующей функции иммунной системы. Проведение ПЦР-обследования необходимо для уточнения наличия ВГ в организме.

Наличие активной герпес-вирусной инфекции обосновывает необходимость включения в комплексную терапию противовирусных препаратов.

Таким образом, проблема ГВИ и её роли в формировании соматической патологии чрезвычайно актуальна, особенно в детском возрасте [29]. Возможность развития «герпетической болезни» [30], различных вирус-ассоциированных заболеваний, формирование хронических аутоиммунных патологий подтверждает прогнозы Всемирного банка информации, рассматривающие заболевания, вызываемые ВГ, как «глобальную проблему человечества» и являющуюся важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения [1], требующей всестороннего изучения. Несмотря на большое количество обзорных статей, монографий, посвященных ГВИ, многие вопросы остаются до сих пор нерешенными, что подчеркивает актуальность и значимость этой проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпес-вирусные инфекции человека*. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.
2. *Герпес-вирусная инфекция / под ред. В.П.Малого*. М.: Эксмо, 2009. 303 с.
3. Любошенко Т.М., Долгих Т.И. *Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпес-вирусной инфекцией различной тяжести // Инфекция и иммунитет*. 2014. Т. 4, № 4. С. 359–364.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Особенности организации и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта и заболевания, связанные с нарушением ее функционирования: лекция. // Анналы хирургической гепатологии*. 1998. Т. 3, № 1. С. 111–116.
5. Wenderfer S.E. *Viral-associated glomerulopathies // Pediatr. Nephrol.* 2015. Vol. 30, № 11. P. 1929–1938.
6. Stevens J. *Infectious diseases and the kidney in children*. In: *Pediatric nephrology*. E. Avner, W. Harmon, N. Yoshikawa (eds). Berlin : Springer-Verlag, 2016. 1630–1632.

7. Спектр гуморальных противогерпетических антител и особенности иммунного статуса у детей разного возраста с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Р.А. Беловолова, А.П. Титов, М.В. Бухтоярова и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2011. Т. 4, № 1. С. 45.
8. Белоусова О.Ю. Хронический неспецифический неязвенный колит // *Практика педиатра*. 2013. Т. 2. С. 16–22.
9. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпес-вирусные инфекции у детей / Г.В. Вольнец, Д.Л. Беляев, Ф.П. Филатов и др. // *Детские инфекции*. 2015. Т. 14, № 2. С. 16–22.
10. Бархатова Т.В. Распространенность маркеров герпес-вирусных инфекций при хронической патологии почек у детей // *Медицинский альманах*. 2011. № 6. С. 196–199.
11. Лындин А.А. ГВИ и ее роль в поражении почек // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 6. С. 69–76.
12. Лутюшкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпес-вирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома : автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005. 26с.
13. Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит // *Вестник службы крови России*. 2008. № 1. С. 37–58.
14. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Роль герпес-вирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. № 62 (1). С. 19–25.
15. Вирусная инфекция Эпштейна-Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М.С. Игнатова, В.В. Длин, Т.А. Никитина и др. // *Нефрология и диализ*. 2005. Т. 7, № 1. С. 70–72.
16. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome / C. Dossier, A.L. Sellier-Lecler, A. Rousseau et al. // *Pediatr. Nephrol.* 2014. Vol. 29, № 12. P. 2325–2331.
17. Berns J.S., Bloom R.D. Viral nephropathies: core curriculum // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52, № 2. P. 370–381.
18. Faulhaber J.R., Nelson P.J. Virus-induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, Suppl. № 1. P. 2–5.
19. Lai A.S., Lai K.N. Viral nephropathy // *Nature Clin. Pract. Nephrol.* 2006. Vol. 2, № 5. P. 254–262.
20. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии : автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1993. 47с.
21. Minimal change disease: a “two-hit” podocyte immune disorder? / M. Shimada, C. Araya, C. Rivald et al. // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26, № 4. P. 645–649.
22. Michelson S. Consequences of human cytomegalovirus mimicry // *Human Immunol.* 2004. Vol. 65, № 5. P. 465–475.
23. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпес-вирусные инфекции у детей : руководство для врачей / под ред. А.И. Кусельмана. Ульяновск, УлГУ, 2017. 280 с.
24. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // *Гинекология*. 2007. № 1. С. 49–52.
25. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. // *Лечащий врач*. 2003. № 9. С. 32–38.
26. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Клинико-иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпес-вирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 у детей с атопией // *Нефрология*. 2016. Т. 20, № 3. С. 69–77.
27. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. Острый цистит у детей: клиника, диагностика, лечение // *Лечащий врач*. 2003. № 7. С. 63–65.
28. Постинфекционный аутоиммунный синдром (ПИФАС) как главный фактор формирования картины хронического воспаления аутоиммунной природы / Н.Е. Черепяхина, Т. Marshall, И.В. Маев и др. // *Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам Международ. науч.-практ. конф., 2015, СПб.* С. 63–65.
29. Значение герпес-вирусных инфекций у детей / М.С. Савенкова, Л.В. Ващура, А.К. Абдулаев и др. // *Педиатрия*. 2016. Т. 95, № 2. С. 134–141.
30. Самсыгина Г.А. Герпетические инфекции у детей // *Consilium medicum*. 2016. № 2. С. 18–23. ■

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С МОНО- И ПОЛИИНФИЦИРОВАНИЕМ ПАТОГЕНАМИ

Е.В. Агафонова<sup>1,2</sup>, Т.Г. Маланичева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

<sup>2</sup> ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия

**Цель работы:** изучение эффективности иммуномодулирующей терапии у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* и грибами рода *Candida*.

**Материалы и методы.** Исследовали показатели иммунологической реактивности у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта с моно- и полиинфицированием (*Helicobacter pylori*, грибы рода *Candida*), рецидивирующим течением и резистентностью к стандартной терапии. Сформированы группы детей: 1-я – с моноинфицированием *Helicobacter pylori*, 2-я – с полиинфицированием. Исследования проводились на фоне стандартной и комплексной терапии с включением иммуномодулятора азоксимера бромида.

**Результаты.** Выявлены дифференцированные особенности дестабилизации иммунного гомеостаза при моноинфицировании и полиинфицировании патогенами. Ассоциативное влияние патогенов, формирующих симбиоз, оказывает поликомпонентный эффект, углубляя иммунный дисбаланс. Включение в состав базисной терапии иммуномодулятора азоксимера бромида приводило к нормализации количественного содержания иммунокомпетентных клеток, экспрессии активационных маркеров, рецептор- и функционально-метаболической активности нейтрофилов на фоне клинической эффективности.

**Заключение.** Применение иммуномодулирующего препарата азоксимера бромида является обоснованным и эффективным в комплексной терапии хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей при моно- и полиинфицировании патогенами.

Ключевые слова: хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дети, грибы рода *Candida*, иммуномодулирующая терапия.

## The effectiveness of immunomodulatory therapy in the complex treatment of children with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract associated with mono and polyinfection with pathogens

E.V. Agafonova<sup>1,2</sup>, T.G. Malanicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Kazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia

<sup>2</sup> «Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology» Rosпотребнадзор, Kazan, Russia

**Objective:** to study the effectiveness of immunomodulatory therapy in children with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract associated with *Helicobacter pylori* and fungi of the genus *Candida*.

**Materials and methods.** The indices of immunological reactivity in children with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract with mono and polyinfection (*Helicobacter pylori*, *Candida* fungi) with recurrent course and resistance to standard therapy were studied. Groups of children were formed: 1 st - with monoinfection of *Helicobacter pylori*, 2 nd - with polyinfection. The studies were performed against a background of standard and complex therapy with the inclusion of the immunomodulator azoximer bromide.

**Results.** Differential features of destabilization of immune homeostasis in monoinfection and polyinfection with pathogens were revealed. Associative influence of pathogens forming symbiosis, has a multicomponent effect, deepening the immune imbalance. Inclusion of azoximer bromide in the basic therapy of the immunomodulator resulted in normalization of the quantitative content of immunocompetent cells, expression of activation markers, receptor and functional-metabolic activity of neutrophils on the background of clinical efficacy.

**The conclusion.** *The use of the immunomodulating preparation of azoxime bromide is reasonable and effective in the complex treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract in children with mono and poly-infection with pathogens.*

**Keywords:** *chronic diseases of the upper gastrointestinal tract, children, children fungi of the genus Candida, immune-modulating therapy.*

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ХЗВОЖКТ), ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* (НР) являются одной из ведущих проблем педиатрии. Концепция взаимоотношений организма и инфекции НР, развитие различных форм гастродуоденальной патологии предполагают ведущую роль нарушений иммунорезистентности [1–3]. Большинство исследователей полагает, что иммунные механизмы являются ключевыми в формировании того или иного варианта гастродуоденальной патологии, ассоциированной с НР [1–3], при этом патогенные штаммы НР способны реализовать свой цитотоксический потенциал только на фоне вторично развившихся иммунных дисфункций. Активация иммунных механизмов на фоне инфицирования НР не всегда адекватна при длительном инфицировании, а кроме ограничения роста патогена она может вызывать изменения по типу апоптоза и индукции иммуносупрессорных механизмов [4]. Иммунные дисфункции, повторные курсы эрадикационной терапии у части больных с ХЗЖКТ на фоне длительного инфицирования НР приводят к формированию инвазивного кандидата [5]. Важнейшим механизмом влияния грибковой флоры является иммуносупрессия, связанная с антигенами и метаболитами клеточной стенки [6, 7]. Ассоциативные влияния патогенов, формирующих симбиозы, оказывают поликомпонентный эффект на механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, формируя и расширяя иммунные дисфункции. Изучение характера иммунологических сдвигов у детей с ХЗЖКТ при моно- и полиинфицировании позволит определить возможности дифференцированного подхода как к коррекции воспалительного процесса, так и к комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов. Одним из препаратов, который широко используется в клинической практи-

ке в настоящее время, является азоксимера бромид – полимерное физиологически активное соединение, обладающее выраженной иммунотропностью и оказывающее сложные и многогранные эффекты воздействия: иммуномодулирующие, детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие [8]. Исходя из этого, целью работы явилось изучение эффективности иммуномодулирующей терапии с применением препарата азоксимера бромид у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с НР и грибами рода *Candida*.

## ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 165 детей с ХЗВОЖКТ в возрасте от 7 до 17 лет, имеющие рецидивирующее течение и резистентность к стандартной терапии. Из них 106 пациентов с хроническими гастродуоденитами, 59 – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Все дети получали неоднократные курсы стандартной эрадикационной терапии. Для настоящего исследования были сформированы группы больных – 1-я (n=103) – с моноинфицированием НР, 2-я (n=62) – с полиинфицированием НР и грибами рода *Candida*. Стандартная терапия, в зависимости от моно- или полиинфицирования, включала антибактериальные препараты, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, антимикотики (флуконазол 5 мг/кг 7 дней). Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии слепым методом были сформированы группы: 1а (n=42) и 2а (n=33) получали стандартную терапию, 1в (n=32) и 2в (n=24) получали комплексную терапию – стандартная терапия с включением азоксимера бромида в дозе 0,1 мг/кг массы тела, через день, 7 инъекций.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В комплексном обследовании при проведении ибромагностроуденоскопии (ФГДС) осуществля-



лась прицельная биопсия слизистой оболочки из антрального отдела и тела желудка, а также из луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки с забором не менее 3 биоптатов для исследования на НР и грибы рода *Candida*. Диагностику НР проводили с помощью уреазных скринирующих тестов ("Veda-lab", Франция), культуральных микробиологических исследований (посев на селективные питательные среды). Формирование кандидоза подтверждалось культуральным микологическим исследованием и наличием повышенного уровня маннано-протеинового антигена *Candida albicans* в сыворотке крови [9]. Иммунологическое обследование включало определение популяционного и субпопуляционного профиля лимфоцитов периферической крови -CD3+C19-, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16/56+, CD19+CD3-, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4-CD8-, CD3+CD16/56+ с оценкой минорных субпопуляций CD3+CD16/56+, CD3+CD4-CD8- и оценку экспрессии рецепторов на нейтрофилах – адгезии (CD11b), цитолиза (CD16), проапоптотического (CD95). Использовали моноклональные антитела (МКАТ) фирмы «Becton Dickinson» и метод прямой иммунофлюоресценции с двойным и тройным окрашиванием. Анализ образцов проводился на проточном цитометре FACSCalibur по программе «Simul Set». Для оценки функционально-метаболической активности нейтрофилов исследовали: биоцидность (НСТ-тест), число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови – абсолютный фагоцитарный индекс (АФИ) с использованием 2 млрд. взвеси *Staf. aureus*, среднее число фагоцитированных микробов на 1 л (АФЧ), киллинговую активность нейтрофилов по индексу переваривания (ИП, %) – отношению числа убитых бактерий к общему числу фагоцитированных бактерий [10]. Исследование проводилось до начала и через 7 дней после окончания терапии. Для оценки иммунных дисфункций в группах 1 и 2 обследована группа условно здоровых детей (N=30, груп-

пы здоровья 1А и 2А). У всех детей отсутствовали клинические признаки острых и хронических заболеваний, углубленное иммунологическое обследование проводилось по желанию родителей ребенка во время проведения профилактических осмотров в поликлинике.

Клиническую эффективность азоксимера бромида в комплексном лечении ХЗВОЖКТ, ассоциированных с НР и грибами рода *Candida*, оценивали на основе индивидуального терапевтического эффекта (ИТЭ), общего терапевтического эффекта (ОТЭ), а также средней продолжительности периода обострения и длительности стадии ремиссии. Оценку ИТЭ лечения проводили по проценту снижения степени тяжести ХЗВОЖКТ, выраженной в баллах (по шкале тяжести патологических проявлений суммарный максимальный балл составил 4, минимальный – 1) через 1 и 6 месяцев после проведения терапии. При оценке в 4 балла: осложненное течение заболевания; рецидивы более 5–6 раз в год; ремиссия 1–2 месяца; выраженные болевой и диспептический синдромы. При оценке в 3 балла: – течение заболевания неосложненное; рецидивы 4–5 раз в год; ремиссия 2–3 месяца; выраженные болевой и диспептический синдромы. При оценке в 2 балла: течение заболевания неосложненное; рецидивы 3–4 раза в год; ремиссия 4–6 месяцев, умеренно выраженные болевой и диспептический синдромы. При оценке в 1 балл: течение заболевания неосложненное; рецидивы 1–2 раза в год; ремиссия более 6 месяцев; слабо выраженные болевой и диспептический синдромы.

Для оценки клинической эффективности азоксимера бромида использовали формулу

$$\text{ИТЭ} = \left( \frac{A_1 - A_2}{A_1} \right) \cdot 100$$

где  $A_1$  – исходная степень тяжести заболевания (от 1 до 4 баллов),  $A_2$  – степень тяжести после лечения (от 1 до 4 баллов). Снижение степени тяжести хронических заболеваний гастро-

#### Сведения об авторах:

**Агафонова Елена Валентиновна** – к.м.н., ассистент кафедры прпедевтики детских болезней и факультетской педиатрии КГМУ, заведующая клинико-диагностической лабораторией Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 20015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67, email: agafono@mail.ru.

**Маланичева Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., профессор кафедры прпедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, email: tgmali@mail.ru.

дуоденальной зоны от исходного уровня на 50% и выше расценивали как высокий ИТЭ, на 25–49% – как средний, а ниже 25% – как низкий эффект. ОТЭ оценивали по проценту больных, продемонстрировавших высокий и средний ИТЭ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica v6.0». Использовали методы вариационной статистики с расчетом среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m); результаты считались достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Все количественные результаты исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биоэтике при ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 31 от 02.12.2016) Конфликт интересов и финансовая поддержка исследований отсутствуют.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выделен ряд клинических особенностей ХЗВОЖКТ у детей с полиинфицированием НР и грибами рода *Candida*: постепенное начало обострений (83,5%; 36,9% – соответственно в группах 2 и 1 и так же далее;  $p < 0,05$ ), частая манифестация после длительных курсов комбинированной антибактериальной терапии (61,2%; 9,7%;  $p < 0,05$ ), ухудшение во влажное время года (61,2%; 9,7%;  $p < 0,05$ ), реакции на сладкие и кисломолочные продукты (29,0%; 5,8%;  $p < 0,05$ ). В группе с моноинфицированием НР превалировало острое начало обострений (63,1%; 16,1%, соответственно в группах 1 и 2,  $p < 0,05$ ) и острое течение заболевания (63,1%; 16,1% соответственно в группах 1 и 2,  $p < 0,05$ ). Абдоминальные боли у детей с полиинфицированием НР и грибами рода *Candida* по характеру чаще малоинтенсивные, тупые (85,4%; 25,2%;  $p < 0,05$  соответственно в группах 2 и 1 и так же далее;  $p < 0,05$ ) и продолжительные по времени (82,3%; 32,1%;  $p < 0,05$ ). Из проявлений диспепсического синдрома чаще отмечались тошнота (40,3%; 16,5%;  $p < 0,05$ ), отрыжка воздухом (24,2%; 4,8%;  $p < 0,05$ ), метеоризм (64,5%; 7,7%;  $p < 0,05$ ). В группе с моноинфицированием НР из проявлений диспепсического синдрома превалировали признаки гиперацидизма – изжога (56,3%; 6,4%, соответственно в группах 1 и 2,  $p < 0,05$ ) и отрыж-

ка кислым (46,6%; 6,4% соответственно в группах 1 и 2,  $p < 0,05$ ).

Изучение иммунологических показателей проводилось при сопоставлении параметров в группах 1 и 2 с группой сравнения, а также между изучаемыми группами (таблица 1). Популяционный профиль лимфоцитов значительно различался в зависимости от инфекционной нагрузки. Снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+CD19) и субпопуляции Т-хелперов (CD3+4+) регистрируемое в обеих обследованных группах, было более выраженным в группе 2. Снижение субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов также отмечено только в группе детей с полиинфицированием. При изучении маркера “поздней” активации лимфоцитов [11] в обеих группах детей выявлено повышение CD3+HLADR+, при этом в группе 2 нарастание количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер “поздней активации”, было более выраженным.

Повышение экспрессии HLADR на Т-лимфоцитах отражает активную антигенную стимуляцию в условиях полиинфицирования, которая при срыве адаптационных механизмов может привести к развитию иммунной недостаточности и является базой для возникновения периодических обострений патологического процесса [11, 12]. При изучении минорных субпопуляций Т-лимфоцитов в обеих группах отмечено достоверное увеличение субпопуляции CD3+CD4-CD8-: в группе 1 – в 1,8 раза, в группе 2 – в 2,6 раза. Большинство авторов относит субпопуляцию CD3+CD4-CD8- к супрессорам, индуцированным на периферии в ходе иммунного ответа [12, 13]. Определенная роль субпопуляции CD3+CD4-CD8- отводится в обеспечении центральной толерантности и анергии иммунного ответа [13]. В группе 2 выявлено увеличение минорной субпопуляции НКТ-лимфоцитов. Показано, что НКТ участвуют в иммунной реакции против разнообразных микроорганизмов, включая бактерии, грибы, простейшие, паразиты и вирусы. Вместе с тем при ряде заболеваний (рассеянный склероз, астма, аутоиммунный энцефалит, кандидозная инфекция) НКТ (iNKТ) экспрессируют ключевой фактор управления регуляторной функцией-FOXP3 (экспрессия FOXP3 сопровождается приобретением клеткой супрессорных функций [14, 15]). Таким образом, изменения субпопуляционного профиля Т-лимфоцитов

Таблица 1. Показатели иммунитета при ХЗВОЖКТ у детей в сравниваемых группах

Показатель	Контрольная группа; n=30; M±m	Группа 1; n=103; M±m	Группа 2; n=62; M±m
Лимфоциты			
CD3+CD19- x10 <sup>9</sup> /л	1,73±0,15	1,45±0,12*	0,87±0,05*/**
CD3-CD19+ x10 <sup>9</sup> /л	0,33±0,03	0,27 ± 0,02	0,23±0,01
CD3+CD4+ x10 <sup>9</sup> /л	1,05±0,12	0,67±0,05*	0,42±0,02*/**
CD3+CD8+ x10 <sup>9</sup> /л	0,67± 0,06	0,54±0,04	0,44±0,03*/**
CD3-56+/16+ x10 <sup>9</sup> /л	0,31±0,03	0,37±0,02	0,40±0,03*
CD3+HLADR+ x10 <sup>9</sup> /л	0,12± 0,01	0,22± 0,02*	0,32±0,02*/**
CD16/56 +CD3+ x10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,001	0,09±0,01	0,18±0,01*/**
CD3+CD 4-CD 8-% x10 <sup>9</sup> /л	0,02±0,001	0,02±0,001	0,04±0,003*/**
Нейтрофилы			
CD11b x10 <sup>9</sup> /л	0,78±0,08	0,47±0,04*	0,38±0,03*/**
CD16 x10 <sup>9</sup> /л	0,35±0,03	0,22±0,03*	0,15±0,02*/**
CD95 x10 <sup>9</sup> /л	0,66±0,06	1,14±0,10*	1,89±0,14*/**
НСТсп, %	13,36±1,21	24,82±2,05*	29,76±3,70*/**
АФП x10 <sup>9</sup> /л	1,97±0,19	1,26±0,90*	0,97±0,09*/**
АФЧ x10 <sup>9</sup> /л	14,67±1,45	10,6±0,90*	6,90±0,62*/**
ИП, %	55,8±4,78	40,7±3,15*	30,5±2,72*/**

Примечания: \* достоверно по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ );

\*\* достоверно по сравнению с группой 1 ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ )

у детей с ХЗЖКТ различались в зависимости от ассоциации с патогенами. При вариантах, ассоциированных с моноинфицированием НР, отмечалось снижение субпопуляции Т-хелперов, повышение экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах и нарастание субпопуляции лимфоцитов с иммуносупрессорными функциями, индуцированными в ходе иммунного ответа. При поликомпонентном воздействии патогенов Т-лимфопения сочеталась со снижением основных субпопуляций Т-лимфоцитов-CD3+4+, CD3+CD8+, нарастанием и расширением в циркуляции спектра субпопуляций с супрессорными функциями (NKT, CD3+CD4-CD8-) как адаптивных, так и индуцированных на периферии в ходе иммунного ответа [12]. В группах 1 и 2 отмечено снижение нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы адгезии (CD11b), цитолиза (CD16) и усиление экс-

прессии проапоптотического рецептора (CD95) с более выраженным повышением в группе 2, что определяется более высоким уровнем провоспалительных цитокинов с проапоптотической активностью при полиинфицировании [16]. Экспрессия рецепторов на нейтрофилах коррелирует с функциональной активностью клетки, данный тип нарушений отражает формирование фагоцитарных дисфункций, связанных с нарушением эффекторных механизмов иммунологической реактивности [17]. В работах последних лет показано, что *Candida albicans* затрудняет адгезию грибов к фагоцитам, которая обеспечивается через рецепторы к Fc-фрагменту антител и комплемента, что во многом определяется нарушением рецепторных функций клетки [18]. В обеих группах детей отмечено повышение активности оксидантных микробицидных систем, при этом в группе

Таблица 2. Оценка клинической эффективности азоксимера бромида у больных с ХЗВОЖКТ, ассоциированными с НР и грибами рода *Candida* на фоне стандартной и комплексной терапии

Группа	ОТЭ M±m	Высокий ИТЭ M±m	Средний ИТЭ M±m	Низкий ИТЭ M±m	Средняя длительность обострения (дни) M±m	Средняя длительность ремиссии (мес.) M±m
1а, 2а; N=75	48,0±5,6	1,3±0,1	55,3±6,1	52,0±4,8	13,0±1,8	4,0±1,0
1в, 2в; N=56	89,2±7,9*	33,9±4,1*	46,7±3,9	10,8±1,9*	20,0±2,2*	10,0±2,5*

Примечание: \* разница достоверна в группах до и после терапии ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3. Динамика показателей иммунитета у детей с ХЗВОЖКТ, ассоциированными с НР на фоне проводимой терапии

Показатель	Группа 1а; n=42; M±m		Группа 1в; n=32; M±m		Контрольная группа; n=30; M±m
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лимфоциты					
CD3+CD19- $\times 10^9$ /л	1,35±0,12	1,40±0,41	1,39±0,14	1,68±0,21*	1,73±0,15
CD3-CD19+ $\times 10^9$ /л	0,31±0,03	0,32±0,11	0,35±0,03	0,30±0,09	0,33±0,03
CD3 +CD4+ $\times 10^9$ /л	0,71±0,05	0,87±0,18	0,59±0,06	0,98±0,11*	1,05±0,12
CD3+CD8+ $\times 10^9$ /л	0,58±0,40	0,60±0,08	0,60±0,02	0,62±0,02	0,67±0,06
CD3-56+/16+ $\times 10^9$ /л	0,37±0,03	0,41±0,03	0,32±0,02	0,52±0,02*	0,31±0,03
CD3-56+HLADR+/ $\times 10^9$ /л	0,24±0,01	0,12±0,03*	0,25±0,02	0,13±0,02*	0,12±0,01
CD 16/56 +CD3+ $\times 10^9$ /л	0,11±0,03	0,09±0,01	0,13±0,01	0,09±0,01	0,09±0,001
CD3+CD4-CD8- $\times 10^9$ /л	0,02±0,001	0,02±0,00	0,02±0,001	0,02±0,001	0,02±0,001
Нейтрофилы					
CD11b $\times 10^9$ /л	0,49±0,04	0,47±0,05	0,45±0,50	0,67±0,05*	0,78±0,08
CD16 $\times 10^9$ /л	0,19±0,03	0,22±0,05	0,20±0,02	0,33±0,055*	0,35±0,03
CD 95 $\times 10^9$ /л	1,11±0,09	0,93±0,05	1,14±0,05	0,60±0,05*	0,66±0,06
НСТ, %	20,56±1,90	16,82±0,12*	25,82±0,21	14,82±0,05*	13,36±1,21
АФИ $\times 10^9$ /л	1,34±0,05	1,26±0,05	1,22±0,12	1,78±0,20*	1,97±0,19
АФЧ $\times 10^9$ /л	10,6±0,92	11,6±0,87	9,9±0,08	13,6±0,94*	14,67±1,45
ИП, %	40,7±2,15	43,7±0,15	40,7±0,42	50,7±5,15*	55,8±4,78

Примечание: \* разница достоверна в группах до и после терапии ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

2 значения НСТ превышают значения в группе 1 в 1,2 раза. В обеих группах регистрировалось снижение показателей, характеризующих захват и киллинг патогенов, что проявлялось снижением АФИ, АФЧ и ИП. По изучаемым параметрам функционально-метаболической активности нейтрофилов группа 2 характеризовалась более выраженной депрессией поглотительной и киллинговой функций – для АФИ в 1,3 ( $p<0,05$ ), для АФЧ в 1,5 ( $p<0,05$ ), для % ИП в 1,3 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой 1.

На фоне применения комплексной терапии, наряду с коррекцией иммунных дисфункций, отмечалась выраженная клиническая эффективность. Так, у детей с ХЗВОЖКТ в группах 1в и 2в исчезновение болевого синдрома в среднем

отмечалось к 5,2 дню от начала терапии, а в группах 1а и 2а – к 8,5 дню ( $p<0,05$ ), диспепсических явлений (отрыжка, изжога) в группах 1в и 2в – к 6,3 дню, а в группах 1а и 2а – к 11,3 дню ( $p<0,05$ ), купирование астеновегетативных расстройств у детей с ХЗВОЖКТ в группах 1в и 2в – к 10,4, а в группах 1а и 2а – к 14,3 дню ( $p<0,05$ ). В группах 1в и 2в отмечалось сокращение периода обострения в 1,5 раза – с 20 до 13 дней ( $p<0,05$ ).

Анализ клинической эффективности по суммарным показателям ОТЭ и ИТЭ показал (таблица 2), что у больных с ХЗВОЖКТ суммарно в группах 1в и 2в ОТЭ составил 89,2%, тогда как в группах 1а и 2а – 48,0% ( $p<0,001$ ). При этом высокий ИТЭ в группах 1в и 2в составил 33,9%, а в группах 1а и 2а – 1,3% ( $p<0,001$ ). Средний ИТЭ

Таблица 4. Динамика показателей иммунитета у детей с ХЗВОЖКТ, ассоциированными с НР и грибами рода *Candida* на фоне проводимой терапии

Показатель	Группа 2а; n=33; M±m		Группа 2в; n=24; M±m		Контрольная группа; n=30; M±m
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лимфоциты					
CD3+CD19- $\times 10^9$ /л	0,90±0,09	1,23±0,34	0,89±0,09	1,33±0,21*	1,73±0,15
CD3-CD19+ $\times 10^9$ /л	0,29±0,02	0,38±0,12	0,30±0,02	0,37±0,12	0,33±0,03
CD3 +CD 4+ $\times 10^9$ /л	0,49±0,03	0,71±0,19	0,55±0,03	0,97±0,09*	1,05±0,12
CD3+CD8+ $\times 10^9$ /л	0,45±0,03	0,25±0,11	0,44±0,03	0,64±0,01*	0,67±0,06
CD3-56+/16+ $\times 10^9$ /л	0,39±0,03	0,41±0,03	0,40±0,03	0,34±0,02*	0,31±0,03
CD3-56+HLADR+/ $\times 10^9$ /л	0,30±0,02	0,23±0,01*	0,29±0,02	0,14±0,01*	0,12±0,01
CD16/56 +CD3+ $\times 10^9$ /л	0,11±0,01	0,08±0,001	0,18±0,01	0,09±0,001*	0,09±0,001
CD3+CD 4-CD 8- $\times 10^9$ /л	0,04±0,003	0,02±0,001	0,04±0,003	0,02±0,001*	0,02±0,001
Нейтрофилы					
CD11b $\times 10^9$ /л	0,40±0,05	0,42±0,04	0,36±0,02	3,43±6,73	0,78±0,08
CD16 $\times 10^9$ /л	0,19±0,02	0,20±0,03	0,15±0,02	0,65±0,05*	0,35±0,03
CD 95 $\times 10^9$ /л	1,90±0,03	1,3±0,14	1,78±0,15	12,14±2,13*	0,66±0,06
НСТ, %	31,17±2,56	25,56±3,12*	29,76±1,89	15,12±2,16*	13,36±1,21
АФИ $\times 10^9$ /л	0,92±0,08	1,15±0,17	1,05±0,09	1,83±2,13*	1,97±0,19
АФЧ $\times 10^9$ /л	7,00±0,52	7,90±0,72	7,04±0,60	10,23±0,56*	14,67±1,45
ИП, %	32,5±0,23	37,5±0,45	30,5±0,15	48,45±3,67*	55,81±4,78

ГруппыПримечание: \* разница достоверна в группах до и после терапии ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ).

составил 55,3 и 46,7% в группах 1а, 2а и 1в, 2в соответственно ( $p > 0,05$ ). Низкий ИТЭ достоверно чаще отмечался в группах 1а, 2а (52,0%), чем в группах 1в, 2в (10,8%,  $p < 0,05$ ).

При обследовании в процессе стандартной и комплексной терапии выявлены различия в динамике показателей после лечения в каждой из обследуемых групп (таблицы 3, 4). В группе 1а выявлено снижение НСТ и CD3+HLADR+, что, по-видимому, определялось купированием антигенемии на фоне стандартной терапии. В группе 1в регистрировалась нормализация содержания зрелых Т-лимфоцитов и субпопуляции Т-хелперов. На фоне комплексной терапии (КТ) с включением азоксимера бромида существенно улучшалась рецепторная функция нейтрофилов, что проявлялось повышением количества CD11b в 1,8, CD16 в 1,7 и снижением CD95 в 1,4 раза. В группе 1в значения НСТ нормализовались до уровня контроля. По показателям функционально-метаболической активности нейтрофилов на фоне КТ выявлено значительное улучшение поглотительной и киллинговой функций нейтрофилов, проявляющееся повышением количества АФИ в 1,5, АФЧ в 1,4, ИП в 1,2 раза.

На фоне стандартной терапии существенных изменений параметров иммунного статуса в группе 2а не регистрировалось. Несмотря на тенденцию к снижению НСТ и количества CD3+HLADR+ лимфоцитов, они достоверно отличались от показателей в группе контроля ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). На фоне комплексной терапии регистрировалось повышение содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), субпопуляции Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, имеющих важнейшее значение как эффекторов противогрибкового иммунитета [5]. Весьма обнадеживающим является достоверное повышение субпопуляции цитотоксических нейтрофилов (CD16+). Субпопуляции нейтрофилов и лимфоцитов с цитотоксической активностью способны уничтожать макрофаги с незавершенным процессом фагоцитоза и расположенными в цитоплазме клетки гриба, стимулировать Th1-профиль иммунного ответа и НК-клетки, повышать эффективность фагоцитоза и угнетать Th2-ответ [19]. Кроме этого, они способны оказывать непосредственный фунгицидный эффект, взаимодействуя с грибами. Купирование иммунных

дисфункций проявлялось и снижением в циркуляции лимфоцитов с супрессорными свойствами – количество CD3+CD4-CD8- и NKT лимфоцитов уменьшалось ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$  соответственно по сравнению с группой контроля). Параметры, характеризующие антигенемии (НСТ, CD3+HLADR+) в группе 2в при обследовании на фоне КТ не отличались от группы контроля ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ). Улучшение рецепторной функции нейтрофилов проявлялось повышением количества CD11b в 1,6, CD16 в 1,9 и снижением CD95+клеток в 1,5 раза. Также отмечено улучшение поглотительной и киллинговой функции нейтрофилов, проявляющееся повышением количества АФИ в 1,8, АФЧ в 2,1, ИП в 1,9 раза.

Таким образом, включение в состав комплексной терапии иммуномодулятора полиоксидония привело к более быстрому исчезновению болевого синдрома (в 1,6 раза), диспепсических явлений (в 1,8 раза) и астеновегетативных расстройств (в 1,4 раза), а также сокращению периода обострения в 1,5 раза. Изучение отдаленных результатов в группе 1в и 2в по данным клинического наблюдения за детьми в течение 2,5 лет показало, что средняя длительность ремиссии составила 10 месяцев, тогда как в группах 1а и 2а – 4 месяца ( $p < 0,001$ ), т.е. увеличилась в 2,5 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлены дифференцированные особенности дестабилизации иммунного гомеостаза при ХЗВОЖКТ, как при моноинфицировании НР, так и полиинфицировании НР и грибами рода *Candida*.
2. При ХЗВОЖКТ ассоциативное влияние патогенов, формирующих симбиоз, оказывает поликомпонентный эффект на механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, углубляя иммунный дисбаланс.
3. Клиническая эффективность комплексной терапии ХЗВОЖКТ с включением азоксимера бромида проявляется в более быстром купировании клинических синдромов (болевой, диспептический, астеновегетативный), снижении длительности острого (в 1,5 раза) периода и пролонгировании ремиссии ХЗВОЖКТ (в 2,5 раза).
4. Коррекция иммунных дисфункций на фоне комплексной терапии с включением азоксимера

ра бромиды проявлялась нормализацией количественного содержания Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперных и Т-цитотоксических лимфоцитов профиля, снижением в циркуляции клеток с супрессорными функциями (CD3+CD4-CD8-, NKT). На фоне нормализации функционально-метаболической активности нейтрофилов отмечено улучшение поглотительной и киллинговой функций нейтрофилов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Степанченко А.А. Иммунные нарушения у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 4. С. 118–121
2. Арминов В.Г. Иммунные нарушения в патогенезе хеликобактерного гастрита у детей // Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. № 6–4. С. 58–60
3. Иммунологические нарушения у детей с хронической гастродуоденальной патологией, осложненной кандидозной инфекцией / Т.Г. Маланичева, Р.А. Файзуллина, Н.В. Зиатдинова и др. // Практическая медицина. 2011. № 5 (53). С. 70–73
4. Maui I., Stumoyama T., Fukuda S. Association of gastric epithelial apoptosis with ability of *Helicobacter pylori* to induce a neutrophil oxidative burst // *J. Med. Microbiol.* 2009. Vol. 49, № 6. С. 521–524.
5. *Fungi that Infect Humans* / B. Hube, R. Puccia, A. Casadevall et al. // *Microbiol Spectr.* 2017. Vol. 5, № 3. doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0014-2016.
6. *Mannosylation in Candida albicans: role in cell wall function and immune recognition* / A. Rebecca, A. Hall, R. Gow et al. // *Gow Mol. Microbiol.* 2013. Dec. Vol. 90, № 6. С. 1147–1161.
7. *Candida mannan: chemistry, suppression of cell-mediated immunity, and possible mechanisms of action* / R.D. Nelson, N. Shibata, R.P. Podzorski et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* 2009. Vol. 4, № 1. P. 1–19.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // *Иммунология.* 2005. № 5. С. 197–205.
9. Иммунобиосенсорный метод экспресс-диагностики микозов / Е.В. Халдеева, Н.И. Глушко, Т.Г. Маланичева и др. // *Успехи медицинской микологии.* 2000. Т. 1, № 2. С. 7–8.
10. Нестерова И.В. Алгоритмы обследования пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися ведущим синдромом вирусно-бактериальной инфекции // *Inter. J. Immunorehabilitation.* 2000. № 1. С. 72–86.
11. Порядин Г.В., Салмаси Ж.В., Казимирский А.Н. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2006. № 1. С. 2–7
12. Bettini M., Vignali D.A. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2009. № 6. P. 612–618.
13. Phenotypic and functional evaluation of CD3+CD4-CD8- T cells in human CD8 immunodeficiency / I. Bernardo, E. Mancebo, I. Aguily et al. *Haematologica.* 2011. Vol. 96, № 8. P. 1195–1203.
14. Kinjo Y., Kitano N., Kronenberg M.J. The role of invariant natural killer T cells in microbial immunity // *Infect. Chemother.* 2013. Vol. 19, № 4. P. 560–570.
15. Characterization of human invariant natural killer T cells expressing FoxP3 / P. Engelmann, K. Farkas, J. Kis et al. // *Int. Immunol.* 2015. Vol. 23, № 8. P. 473–484.
16. A role for IL in human neutrophil apoptosis / J. Hirata, J. Kotani, M. Aoyama et al. // *Shock.* 2008. Vol. 30, № 6. P. 628–633.
17. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) induces integrin CD11b/CD18 (Mac-1) up-regulation and migration to the CC chemokine CCL3 (MIP-1alpha) on human neutrophils through defined signalling pathways / F. Montecucco, S. Steffens, F. Burger et al. // *Cell Signal.* 2008. Vol. 20, № 3. P. 557–568.
18. Direct modulation of human neutrophil behaviour by *Candida albicans* / V. Vuddhakul, W.K. Seow, J.G. McCormack et al. // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 2010. Vol. 90, № 3. P. 291–299.
19. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system / M.G. Netea, G.D. Brown, B.J. Kullberg et al. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. № 6. P. 67–78. ■

## НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

А.В. Жестков<sup>1</sup>, О.С. Козлова<sup>1</sup>, М.О. Золотов<sup>1</sup>, В.В. Кулагина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup> ЧУОА ВО Медицинский университет Реавиз, Самара, Россия

**Цель работы:** изучить клинические и анамнестические признаки, используемые для ранней диагностики первичных иммунодефицитных состояний (ПИД).

**Материалы и методы.** Нами были изучены истории болезни 29 пациентов с диагнозом ПИД. Оценивались следующие данные: встречаемость разных групп ПИД, манифестация заболевания, наличие патологии в антенатальном периоде, а также частота встречаемости у данных больных настоящих признаков ПИД согласно рекомендациям Общества первичных иммунодефицитов.

**Результаты.** Отставание в росте и физическом развитии выявлено у 54% пациентов, повторяющиеся глубокие абсцессы кожи и внутренних органов, а также два или более эпизода тяжелой генерализованной инфекции – у 46% пациентов. Частые отиты, синуситы и молочница встречались лишь в 31% случаев, две или более пневмонии в год – у 28% пациентов, наличие ПИД у членов семьи – в 10% случаев. При этом лимфаденопатия выявлена у 62% пациентов, гепатоспленомегалия – у 59%, анемия – у 52% больных и неустойчивость стула – у 39% пациентов.

**Заключение.** ПИД относятся к редким болезням с разнообразной клинической картиной. Срок задержки установления диагноза составляет в среднем 9,6 лет. Поздний возраст постановки диагноза свидетельствует о гиподиагностике ПИД. Не всегда ранним и единственным признаком ПИД является инфекционный синдром. Такие неспецифические признаки, как лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и анемия, достаточно распространены и могут стать дополнительными критериями в ранней диагностике ПИД.

**Ключевые слова:** первичное иммунодефицитное состояние, врожденный иммунитет, дефекты гуморального звена, дефекты клеточного звена, синдромы иммунопатологии.

## Types of primary immunodeficiency states

A.V. Zhestkov<sup>1</sup>, O.S. Kozlova<sup>1</sup>, M.O. Zolotov<sup>1</sup>, V.V. Kulagina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

<sup>2</sup> Private institution educational organization of higher education "Medical University Reaviz", Samara, Russia

**Research objective:** to study clinical and anamnestic signs used for early diagnosis of primary immunodeficiency conditions (PID).

**Materials and methods.** We have studied the case histories of 29 patients diagnosed with PID. The following data were evaluated: the occurrence of different PID groups, the manifestation of the disease, the presence of pathology in the antenatal period, and the frequency of occurrence of these alarming signs of PID in these patients, as recommended by the Society of Primary Immunodeficiencies.

**Results.** The lag in growth and physical development was revealed in 54% of patients, repeated deep abscesses of the skin and internal organs, as well as two or more episodes of severe generalized infection - in 46% of patients. Frequent otitis, sinusitis and thrush occurred in only 31% of cases, two or more pneumonia a year - in 28% of patients, the presence of PID in family members - in 10% of cases. Lymphadenopathy was detected in 62% of patients, hepatosplenomegaly in 59% of patients, anemia in 52% of patients and instability of stool in 39% of patients.

**The conclusion.** PID refers to rare diseases with a diverse clinical picture. The delay in diagnosis is an average of 9.6 years. The late age of diagnosis is indicative of PID hypodiagnosis. Not always the early and only sign of PID is the infectious syndrome. Such non-specific signs as lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and anemia are quite common and may become additional criteria in the early diagnosis of PID.

**Keywords:** primary immunodeficiency conditions, innate immunity system, humoral immune deficiency, cellular immune deficiency, immunopathological syndroms.



## ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких механизмов иммунной защиты: фагоцитоза, гуморального и клеточного звена, системы комплемента [1]. ПИД относятся к редким (орфанным) заболеваниям. Их частота в общей популяции, по данным Европейского общества по первичным иммунодефицитам (ESID), составляет 1 случай на 10000 человек [2]. Однако по данным последних публикаций частота ПИД неуклонно возрастает, что может служить подтверждением влияния экологического неблагополучия. Широкое внедрение скрининговых иммунологических тестов в клиническую практику также изменило традиционное представление о ПИД как о редком заболевании [3, 12].

Тем не менее осведомленность о данной патологии как в медицинском сообществе, так и среди больных, крайне низкая. Это приводит к несвоевременной диагностике и неадекватному лечению пациентов, страдающих первичными иммунодефицитами [4, 5, 7, 8]. Учитывая наличие часто рецидивирующих тяжелых инфекций, требующих длительного стационарного лечения с применением дорогостоящей антибактериальной и противогрибковой терапии, приводящей к ранней инвалидизации и смертности, пациенты, страдающие ПИД, ранее имели плохой прогноз и являлись серьезным социальным бременем. Заболевание чаще манифестирует в детском возрасте, и качество жизни таких больных, как правило, низкое [6, 9–11], при этом своевременная диагностика и адекватная терапия в настоящее время позволяют не только достигать взрослого возраста без признаков инвалидизации, вести активный образ жизни, но и иметь здоровое потомство.

**Целью исследования** было изучение клинических и анамнестических признаков, используемых для ранней диагностики первичных иммунодефицитных состояний (ПИД).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были изучены истории болезни 29 пациентов с диагнозом ПИД в возрасте от 3 до 55 лет, из них 20 мужского пола и 9 женского, 16 человек (55,2%) достигли возраста 18 лет. Оценивались следующие данные: встречаемость разных групп ПИД, манифестация заболевания, наличие патологии в антенатальном периоде, а также частота встречаемости у данных больных настоящих признаков ПИД согласно рекомендациям Общества первичных иммунодефицитов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проанализированы истории болезни 29 пациентов с диагнозом ПИД.

Начальные клинические проявления заболевания, как правило, возникали в раннем детском возрасте (средний возраст дебюта заболевания составил 1,6 года), средний возраст постановки диагноза – 11,1 лет. Средний срок задержки установления диагноза составляет в среднем 9,6 лет.

Большинство пациентов (62,1%) имели дефект гуморального звена иммунитета, 13,8% – комбинированные дефекты, 10,3% – неуточненные состояния и по 6,9% пришлось на дефекты фагоцитарного звена и клеточных факторов иммунитета (диаграмма 1).

Диаграмма 1. *Процентное соотношение дефектов иммунной системы у больных ПИД*



### Сведения об авторах:

**Жестков Александр Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, email: avzhestkov2015@yandex.ru.

**Козлова Ольга Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

**Золотов Максим Олегович** – ординатор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

**Кулагина Вера Викторовна** – к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ЧУОА ВО Медицинский университет Реавиз, 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227.

Таблица 1. Соотношение нозологий ПИД в различных регионах РФ (%)

Форма ИД	Самарская область	Свердловская область	Республика Татарстан	Российская Федерация
Нарушения антителообразования	62	81	37	50
Дефекты фагоцитирующих клеток	7	4	14	13
Комбинированные иммунодефициты	14	7	30	27
Другие нарушения иммунитета	17	8	19	10

Дефекты антителопродукции составляют основную группу ПИД. Среди больных 48,3% – это пациенты с общей вариабельной иммунной недостаточностью, 6,9% – с агаммаглобулинемией с дефицитом В-клеток, 3,4% – с гипер-IgD-синдромом. Комбинированные дефекты иммунитета представлены синдромом Ниймиген (6,9%), атаксией-телеангиэктазией (3,4%) и синдромом Вискотта-Олдрича (3,4%).

По данным других исследователей [9, 10, 13], процентное соотношение различных нарушений в иммунной системе у больных ПИД может варьировать. Однако преобладание больных с дефектами в гуморальном звене остается неизменным. Так, по данным И.А. Тузанкиной и др. [11, 14], в

Свердловской области нарушения антителообразования выявлены у 81% пациентов, дефект фагоцитов – у 4%, комбинированные нарушения – у 7%, другие дефекты в иммунной системе – у 8%. В Республике Татарстан [13] 37% больных имеют нарушения в гуморальном звене, дефекты фагоцитирующих клеток – 14%, комбинированные нарушения – 30%, другие ИДС – 19% (таблица 1).

Первыми проявлениями ПИД в 67% случаев были инфекционные заболевания бронхолегочной системы, например частые ОРВИ, хронический бронхит. У 31% пациентов встречались инфекционные заболевания других органов (менингит, энцефалит, конъюнктивит, энтероколит, парапроктит). У четырех пациентов в дебюте заболевания

Таблица 2. Процентное соотношение проявлений ПИД

Признак	Частота встречаемости, %	Относится ли к настораживающим признакам ПИД?
Отставание в росте и физическом развитии	54	+
Повторяющиеся глубокие абсцессы кожи и внутренних органов	46	+
Два или более эпизода тяжелой генерализованной инфекции	46	+
Рецидивирующие синуситы	31	+
Рецидивирующие отиты	31	+
Молочница	28	+
ПИД у членов семьи	3	+
Увеличение лимфоузлов	62	-
Гепатоспленомегалия	59	-
Анемия	52	-
Неустойчивость стула	39	-

была выявлена идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (14%). У двух пациентов была выявлена внутриутробная инфекция (7%), еще у двух – токсическая эритема (7%) и сепсис (7%).

Мы сравнили частоту встречаемости первых проявлений заболевания, выявленных у наших пациентов с теми признаками ПИД, которые рекомендованы Обществом первичных иммунодефицитов какстораживающие (таблица 2). Были получены следующие данные: отставание в росте и физическом развитии выявлено у 54% пациентов (16 человек), повторяющиеся глубокие абсцессы кожи и внутренних органов – у 46% пациентов (13 человек) и два или более эпизода тяжелой генерализованной инфекции – также у 46 % пациентов (13 человек).

В то же время рецидивирующие отиты, синуситы и молочница встречались у 31% пациентов (9 человек), две или более пневмонии в год были выявлены у 28% пациентов (8 человек). Наличие ПИД у членов семьи было выявлено еще реже – у 3 пациентов, т.е. в 10% случаях. Руководствуясь рекомендациями, в которых сказано, что заподозрить ПИД позволяет наличие двух из таких признаков, на дальнейшее обследование следовало бы отправить только 15 пациентов (52%). При этом такие неспецифические признаки, как увеличение лимфатических узлов в дебюте болезни было выявлено у 62% пациентов (18 человек), гепатоспленомегалия – у 59% пациентов (17 человек), анемия – у 52% пациентов (15 человек) и неустойчивость стула – у 39% пациентов (11 человек).

В последующем ПИД у пациентов проявлялся следующим образом: инфекционный синдром наблюдался в 100% случаев. Наиболее частыми его проявлениями были заболевания органов дыхания, которые встречались в 92% случаев. В 68% случаев наблюдался хронический бронхит, в 67% – рецидивирующая пневмония, в 25% – бронхоэктатическая болезнь. В 62% случаев встречались заболевания ЛОР-органов, такие как хронический гайморит, мезоэпителиотимпанит, хронический отит, хронический тонзиллит, аденоидит. В 33% случаев встречались заболевания органов пищеварительной системы (хронический гастродуоденит, хронический энтероколит, хронический холецистит и панкреатит).

В 25% случаев у пациентов наблюдался аутоиммунный синдром в виде таких заболеваний, как

ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, саркоидоз.

У девяти пациентов в раннем детском возрасте врач-педиатр сразу же заподозрил наличие нарушений со стороны иммунной системы, и после проведенного иммунологического обследования был выставлен диагноз «первичный иммунодефицит». В трех случаях имеющуюся иммунопатологию долгое время трактовали как вторичный иммунодефицит, а в пяти случаях обратили внимание только на аллергический синдром (атопический дерматит), который долгое время был первым и единственным проявлением ПИД.

В анамнезе у матерей пациентов в восьми случаях (27,6%) встречалась патология течения беременности. В этих случаях беременность протекала на фоне воспалительного заболевания у матери (аднексит, кольпит, гидраденит, хронический пиелонефрит, уреоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция). В четырех случаях (13,8%) беременность протекала на фоне анемии, в трех случаях (10,3%) – на фоне гипертонической болезни, в двух случаях (6,9%) – на фоне водянки, и в одном случае (3,5%) – на фоне злоупотребления алкоголем.

Для иллюстрации вышесказанного следует привести два клинических примера пациентов с ПИД.

### **Клинический пример 1**

Пациент С., 2 года 9 месяцев. Клинический диагноз: Первичный генетически детерминированный иммунодефицит, синдром Ниймеген. Множественные аномалии развития: микроцефалия, стеноз заднего прохода, пиелоэктазия слева. Гипоплазия тимуса. Хроническое расстройство питания по типу гипотрофии.

*Анамнез:* ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита. По УЗИ антенатально выявлены микроцефалия и задержка развития плода. Роды II в 39 недель, оперативные. Вес при рождении 2860 г. В возрасте 1 месяца в общем анализе крови выявлено снижение лейкоцитов до  $1,5 \times 10^9$ /л, иммунограмма без отклонений. Наблюдаются у хирурга по поводу стеноза заднего прохода. Регулярно проводится бужирование. Обследован в генетическом центре города Москвы, подтвержден генетический синдром Ниймеген. В 4 месяца лечился по поводу железо-

дефицитной анемии с восстановлением уровня гемоглобина. В 6 месяцев обследован повторно: в иммунограмме и общем анализе крови отмечается стойкое снижение показателей клеточных факторов иммунитета. В течение первого года жизни дважды болел заболеваниями верхних дыхательных путей. Семейный анамнез без особенностей. В возрасте 1 года установлен диагноз и начата заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами.

*Объективно:* Состояние удовлетворительное, самочувствие не нарушено. Астенического телосложения, пониженного питания. Физическое развитие дисгармоничное. Множественные стигмы: микроцефалия, скошенный лоб, эпикант, большой нос, оттопыренные уши. Кожа чистая, бледно-розовая. Слизистые влажные, розовые. Аускультативно дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, громкие.

*Обследование.* Общий анализ крови: гемоглобин 129 г/л, эритроциты  $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $427 \times 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/ч. Анализ крови ИФА: IgA – 0,048 г/л, IgM – 2,08 г/л, IgG – 5,73 г/л. Биохимический анализ крови: общий белок – 69,1 г/л.

Периферические лимфатические узлы: визуализируются паховые единичные слева и справа до 7х3 мм, подмышечные справа – до 6х3 мм, слева – до 7х3 мм, шейные справа – до 10х5 мм, слева – до 8х5 мм, обычной формы и структуры.

### Клинический пример 2

Пациентка П., 56 лет, состоит на учете по месту жительства и наблюдается с диагнозом: Общая вариабельная иммунная недостаточность: агаммаглобулинемия. Хронический гнойный бронхит, обострение. Хронический гнойный ринит, обострение. Болезнь Крона, хроническое течение, умеренной степени активности. Хроническая анемия смешанного генеза умеренной степени. Стеатоз печени. Хронический холецистит, некалькулезный, ремиссия. Хронический панкреатит, билиарнозависимый, ремиссия.

*Анамнез:* ребенок от 1-й беременности, родилась в срок здоровой. Роды в 40 недель, вес при рождении 3200 г. В течение первого года жизни дважды болела заболеваниями верхних дыхательных путей, далее – не чаще 4 раз в год. Наблюдалась у

педиатра. В общем анализе крови неоднократно выявлялась анемия, лейкоцитопения, иммунологическое обследование не проводилось. С 18 лет наблюдается у терапевта по месту жительства. Периодически предъявляет жалобы на увеличение подмышечных и пазовых лимфатических узлов. По результатам УЗИ выявлена гепатомегалия. На консультацию к аллергологу-иммунологу впервые направили в возрасте 40 лет в связи с тем, что на протяжении последних нескольких лет ежегодно переносит пневмонию, заболевание протекает тяжело и длительно (1–1,5 месяца), после чего периодически отмечает появление кашля с мокротой, повышение температуры до 38°C, общую слабость. Было проведено иммунологическое обследование, в ходе которого выявлены крайне низкие показатели иммуноглобулинов и был установлен диагноз: Общая вариабельная иммунная недостаточность: агаммаглобулинемия. После установления диагноза и инвалидности ежемесячно получает заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами в поддерживающей дозе 0,4 г/кг 1 раз в 4 недели.

*Объективно:* Состояние удовлетворительное, самочувствие не нарушено. Астенического телосложения. Кожа чистая, бледно-розовая. Слизистые влажные, розовые. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, звучные.

*Обследование.* Общий анализ крови: лейкоциты  $3,6 \times 10^9$ /л, эритроциты  $2,69 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 8,45 г/дл, тромбоциты  $220 \times 10^9$ /л, СОЭ 49 мм/ч, белок общий 53,4 г/л, С-реактивный белок 59 мг/л, IgA – 0,94 г/л, IgM – 0,81 г/л, IgG – 2,33 г/л.

Оба приведенных клинических примера иллюстрируют тот факт, что ПИД – это гетерогенная группа заболеваний с большим разнообразием клинических проявлений. Не всегда ранним и единственным признаком ПИД служит инфекционный синдром. Проявления болезни могут появиться как в течение первого года жизни, так и далеко не сразу, так как нарушения функции одного звена иммунной системы длительное время могут быть компенсированы работой других звеньев иммунной системы. И тогда на первый план выходят изменения в анализах крови и такие неспецифические симптомы, как увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, общая слабость и астенический тип телосложения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные иммунодефициты относятся к редким болезням. В настоящее время в Самарской области зарегистрировано 29 пациентов с ПИД. Несмотря на то, что у большинства пациентов преобладал ранний дебют заболевания (средний возраст дебюта заболевания составил 1,65 года), средний возраст постановки диагноза ПИД в Самарской области составил 11,1 лет. Средний срок задержки установления диагноза составляет в среднем 9,6 лет, что свидетельствует о гиподиагностике ПИД.

Первыми проявлениями ПИД в 67% случаев были инфекционные заболевания бронхолегочной системы, у 31% пациентов встречались инфекционные заболевания других органов (менингит, энцефалит, конъюнктивит, энтероколит, парапроктит). У четырех пациентов в дебюте заболевания была выявлена идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (14%), у двух пациентов – внутриутробная инфекция (7%), еще у двух пациентов – токсическая эритема (7%) и сепсис (7%).

Мы сравнили частоту встречаемости первых проявлений заболевания, выявленных у наших пациентов, с теми признаками ПИД, которые рекомендованы Обществом первичных иммунодефицитов какстораживающие. Были получены следующие данные: отставание в росте и физическом развитии – у 54% пациентов (16 человек), повторяющиеся глубокие абсцессы кожи и внутренних органов – у 46% пациентов (13 человек) и два или более эпизода тяжелой генерализованной инфекции – также у 46% пациентов (13 человек).

В то же время рецидивирующие отиты, синуситы и молочница встречались у 31% пациентов (9 человек), две или более пневмонии в год были выявлены у 28% пациентов (8 человек). Наличие ПИД у членов семьи было выявлено еще реже – у 3 пациентов, т.е. в 10% случаев. В то же время проявления аутоиммунного и аллергического синдрома стали первыми в клинической картине заболевания и послужили поводом для обращения к врачу аллергологу-иммунологу.

Несмотря на то, что характерным признаком многих ПИД является гипотрофия лимфатических узлов, у 62% пациентов (18 человек) в дебюте заболевания отмечалось увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия была выявлена у 59% пациентов (17 человек), анемия – у 52% паци-

ентов (15 человек), неустойчивость стула – у 39% пациентов (11 человек). Такие неспецифические признаки достаточно распространены и могут стать дополнительными в ранней диагностике ПИД, что позволит своевременно установить правильный диагноз и назначить заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Reust С.Е. Evaluation of Primary immunodeficiency Disease in Children // *Am. Fam. Physician*. 2013. Vol. 87, № 11. P. 773–778.
3. Кайдашев И.П. Первичные иммунодефицитные заболевания (современная классификация) // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2010. № 3 (32). С. 27–38.
4. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. *JMFC-центры в России // Вопросы современной педиатрии*. 2013. № 6. С. 73–77.
5. Козлова О.С. Первичные иммунодефициты в Самарской области // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2015. № 5–6 (2). С. 227–229.
6. Первичные иммунодефицитные состояния у детей / В.В. Зотова, В.В. Никогосова, О.Г. Бортникова и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 2. С. 115–116.
7. Бочарова К.А. Современные аспекты диагностики первичных иммунодефицитных состояний // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2010; 22(93). С. 14–24.
8. Al-Herz W. Primary immunodeficiency disease. An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary immunodeficiency / Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L. et al. // *Front. Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 162.
9. Злобина Ж.М., Злобин Ю.И. Регистр первичных иммунодефицитов в Тульской области // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 2. С. 114–115.
10. Особенности течения заболевания у пациентов с первичными иммунодефицитами Самарской области / О.С. Козлова, А.В. Жестков, Т.В. Букина, и

- др. // *Российский аллергологический журнал*. 2017. № 1. С. 66–68.
11. Клинические особенности и опыт ведения больных первичными иммунодефицитами с нарушением антителопродукции в Свердловской области / Е.К. Бельтюков, И.С. Скороходов, А.В. Виноградов и др. // *Русский медицинский журнал*. 2016. № 16. С. 1108–1111.
12. Ведение больных с первичным иммунодефицитом в акушерстве: методические рекомендации / Н.И. Ильина, Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова и др. М.: Изд-во ФармаруспринтМедиа, 2012.
13. Сибгатуллина Ф.И., Фатхуллина Р.С. Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан // *Практическая медицина*. 2009. № 3. С. 46–51.
14. Тузанкина И.А., Каракина М.Л., Власова Е.В. Анализ клинических проявлений дебюта первичных иммунодефицитов у взрослых // *Медицинская иммунология*. 2016. № 4. С. 367–374. ■

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ХРОМОТЕРАПИИ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н.А. Лян<sup>1</sup>, Н.Б. Корчажкина<sup>2</sup>, И.И. Калиновская<sup>3</sup>, Е.Л. Вахова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Детский бронхолегочный санаторий № 15 ДЗМ», г. Москва, Россия

**Цель работы:** изучение эффективности селективной хромотерапии (монохроматического поляризованного света зеленого диапазона) у детей с бронхиальной астмой.

**Материалы и методы.** Изучалось влияние селективной хромотерапии зеленого спектра на клиническое течение у детей, страдающих бронхиальной астмой средней тяжести, находящихся в периоде неполной ремиссии, показатели функции внешнего дыхания, пикфлоуметрии, кардиоинтервалографии, пульсоксиметрии, данные психологического статуса детей. Лечение проводилось по показаниям на фоне применения базисной противоаллергической терапии.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Была выявлена выраженная положительная динамика основных клинических симптомов бронхиальной астмы в ответ на курсовое воздействие селективной хромотерапии. На фоне лечения нормализовались показатели компьютерной флоуметрии и пикфлоуметрии, пульсоксиметрии, психологического статуса, отмечалось восстановление нормальной вегетативной реактивности у большинства детей.

**Заключение.** Учитывая высокую терапевтическую эффективность применения селективной хромотерапии зеленого спектра у детей с бронхиальной астмой, хорошую переносимость процедур и отсутствие побочных реакций, показана возможность внедрения метода в практику детских лечебно-профилактических медицинских организаций.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, селективная хромотерапия, медицинская реабилитация, физиотерапия.

## Application of selective chromotherapy in medical rehabilitation of children with bronchial asthma

N.A. Lyan<sup>1</sup>, N.B. Korchazhkina<sup>2</sup>, I.I. Kalinovskaya<sup>3</sup>, E.L. Vakhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Scientific Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Healthcare, Moscow, Russia

<sup>2</sup> The Main Medical Department of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> State-funded health institution Children's bronchopulmonary sanatorium № 15 of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

**Objective:** studying of efficiency of selective chromotherapy (the monochromatic polarized light of green range) at children with bronchial asthma.

**Materials and methods.** Influence of selective chromotherapy of a green range on a clinical current at the children having bronchial asthma of a medium-weight current, being in the period of incomplete remission, indicators of function of external breath, a peakflowmetry, a cardiointervalography, a pulseoxymetry, data of the psychological status of children was studied. Treatment was carried out according to indications against the background of application of basic antiallergic therapy.

**Results of a research and their discussion.** The expressed positive dynamics of the main clinical symptoms of bronchial asthma in response to course impact of selective chromotherapy has been revealed. Against the background of treatment indicators of a computer flowmetry and a peakflowmetry, a pulseoxymetry, the psychological status were normalized, restoration of normal vegetative reactivity at most of children was noted.

**Conclusion.** Considering high therapeutic efficiency of application of selective chromotherapy of a green range for children with bronchial asthma, good tolerance of procedures and lack of collateral reactions, the possibility of introduction of a method in practice of the children's treatment-and-prophylactic medical organizations is shown.

**Keywords:** children, bronchial asthma, selective chromotherapy, medical rehabilitation, fiziotherapy.

Бронхиальная астма занимает ведущее место в структуре хронических бронхолегочных заболеваний у детей и является серьезной медико-социальной проблемой в связи со значительной распространенностью (от 10 до 15%) в детской популяции, неблагоприятным влиянием на физическое и психоэмоциональное развитие ребенка, снижением качества жизни и возможностью формирования инвалидности [1].

С учетом патогенеза бронхиальной астмы современная терапия направлена на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение структурной перестройки стенки бронхов. Задачей фармакотерапии бронхиальной астмы является достижение ремиссии заболевания и предупреждение возникновения обострений. Немедикаментозные методы лечения проводятся в сочетании с базисной терапией с целью уменьшения объема и длительности применения лекарственных средств, улучшения бронхиальной проходимости, функционального состояния центральной и вегетативной нервной систем, тренировки

систем, обеспечивающих компенсацию биологических дефектов, продления ремиссии заболевания, повышения толерантности к физической нагрузке [2, 3].

Хроническая физическая и психическая астения, сопровождающая течение бронхиальной астмы, тормозит развитие активных форм деятельности, способствует формированию таких черт личности, как робость, боязливость, неуверенность в себе. В последнее время значительный интерес исследователей обращен на изучение психологических факторов, оказывающих существенное влияние на течение бронхиальной астмы у детей [3].

Среди различных физиотерапевтических воздействий особое внимание в педиатрии уделяется фототерапии, как наиболее физиологичному и щадящему методу, потенцирующему эффекты медикаментозной терапии, повышающему иммунологическую резистентность детского организма, применяемому на всех этапах реабилитации. Более 20 лет широко применяется щадящий, мягкий вид светотерапии – поляризованный свет (неселективная хромотерапия), представляющий некогерентное излучение низкой интенсивности [4].

#### Сведения об авторах:

**Лян Наталья Анатольевна** – к.м.н., в.н.с. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, 105120, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 53, email: nlyan@yandex.ru.

**Корчажкина Наталья Борисовна** – д.м.н., профессор, заместитель начальника Главного медицинского Управления Президента Российской Федерации, 103132, Москва, Никитников переулок, д. 2.

**Калиновская Ирина Ивановна** – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Детский бронхолегочный санаторий № 15 ДЗМ», 117647, г. Москва, ул. Академика Капицы, д.11.

**Вахова Екатерина Леонидовна** – к.м.н., в.н.с. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, 105120, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 53.

Ранее проведенными нами клиническими исследованиями доказано, что полихроматический некогерентный поляризованный свет благоприятно влияет на клиническое течение бронхиальной астмы у детей: уменьшается кашель и количество приступов затрудненного дыхания, усиливается отхождение мокроты; поляризованный свет способствует улучшению бронхиальной проходимости, благоприятно влияет на вегетативное обеспечение, оказывает ингибирующее влияние на уровень малонового диальдегида 1, что указывает на восстановление способности клетки к утилизации вторичных молекулярных продуктов перекисидации и нормализацию исходно нарушенных процессов перекисного окисления липидов; уменьшает аллергическое воспаление, снижая эозинофилию периферической крови [5–11].

С целью оптимизации лечебных воздействий аппараты для поляризованного света в настоящее время выпускаются с набором цветных фильтров, позволяющих устройству генерировать узкополосную часть видимого спектра при сохранении эффекта поляризации.

Воздействие видимым светом различного спектрального состава может осуществляться на глаза, на области тела, биологически активные зоны и точки, непосредственно на раны, язвы, кровь.

Биологические эффекты селективной хромотерапии потенцируются поляризацией светового потока, обеспечивая более глубокое проникновение избирательных квантов света. Таким образом, в зоне воздействия селективной хромотерапии находятся кожные рецепторы, нервные структуры, форменные элементы крови, иммунокомпетентные клетки, микрососудистое русло, что определяет широкий спектр терапевтического действия.

Согласно проведенным исследованиям по изучению влияния различных длин волн на различные патологические процессы, выявлена неоднородность их действия [12]. Зеленое излучение (длина волны 0,54 нм) оказывает нормализующее влияние на вегетативный статус организма, обладает противоотечным и антиспастическим эффектом, улучшает микроциркуляцию в тканях. Оно избирательно поглощается флавопротеидами дыхательной цепи и белковыми комплексами ионов кальция, способно изменять клеточное дыхание в облучаемых тканях. Этот свет относится к гармонизирующим, так как уравнивает про-

цессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе, улучшает вегетативную регуляцию, обладает мягким успокаивающим действием на эмоциональное состояние человека. В результате нормализации сосудистого тонуса и нормализации кровенаполнения сосудов снижается повышенный уровень артериального и внутриглазного давления. Отмечено умеренное антиспастическое действие. Обладая десенсибилизирующим эффектом, зеленое излучение уменьшает выход гистамина из нейтрофилов [13].

Проведенными исследованиями показано, что применение светодиодной хромотерапии в комплексном лечении пациентов с бронхиальной астмой снижает частоту и тяжесть приступов удушья. Доказано, что патогенетическое действие хромотерапии зеленого спектра обуславливает снижение неспецифической гиперреактивности бронхиального дерева, улучшение показателей функции внешнего дыхания, нормализацию основных клинических признаков заболевания [14].

В настоящее время отсутствуют исследования о роли низкоинтенсивного монохроматического поляризованного света при бронхиальной астме у детей. Продолжается поиск патогенетически направленных физических фактов в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой.

Данные о противоотечном, спазмолитическом действии видимого света зеленого спектра, благоприятном влиянии на вегетативную регуляцию, психоэмоциональный статус детей явились основанием для применения селективной хромотерапии (монохроматического поляризованного света зеленого диапазона) в медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой.

**Целью работы** явилось изучение эффективности селективной хромотерапии (монохроматического поляризованного света зеленого диапазона) у детей с бронхиальной астмой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность метода оценивалась при лечении детей, страдающих бронхиальной астмой среднетяжелого течения, находящихся в периоде неполной ремиссии (60 детей в возрасте 6–15 лет: 30 детей – основная группа детей, получавших селективную хромотерапию зеленого спектра, 30 детей, не получавших физиотерапию, – группа сравнения).



Таблица 1. Методика проведения селективной хромотерапии

Селективная хромотерапия	Самарская область	Время воздействия (мин) на поле			Кратность воздействия в сутки
		6–7 лет	8–11 лет	12–15 лет	
Зеленый	Шейно-воротниковая область	2	3	4	1
Зеленый	Межлопаточная область	2	3	4	1
Зеленый	Поясничная область – область проекции надпочечников	2	3	4	1
Итого		6	9	12	

Селективная хромотерапия проводилась в комплексном лечении, включающем по показаниям применение базисной противовоспалительной терапии (ингаляционные кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов), все дети продолжали соблюдать гипоаллергенный быт.

Селективную хромотерапию зеленого спектра получали дети с повышенным уровнем тревожности и эмоциональной лабильностью.

Лечебный эффект достигался за счет дистанционного воздействия монохроматического поляризованного света на биологически активную зону.

Селективная хромотерапия у детей с бронхиальной астмой проводится путем воздействия монохроматическим поляризованным светом с использованием цветофильтра зеленого спектра на межлопаточную область, паравerteбрально: на уровне шейно-воротниковой области, поясничной области в проекции надпочечников, 1 раз в день в течение 10 дней (таблица 1).

Изучалось влияние селективной хромотерапии на клиническое течение бронхиальной астмы у детей, показатели функции внешнего дыхания, пикфлоуметрии, кардиоинтервалографии, пульсоксиметрии, данные психологического статуса детей.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакетов прикладных программ для статистического анализа «SPSS 19.0». Обработка полученных результатов исследований проводилась с использованием статистических методов, включающих параметрические и непараметрические тесты. Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей при статистическом

сравнении для выборок с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента. Значимыми принимались различия при  $p < 0,05$ . Статистический анализ качественных показателей проводился на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности, с применением критерия хи-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство детей составили мальчики – 42 ребенка (70,0%), девочек было 18 (30,0%). Легкое течение бронхиальной астмы установлено у 22 детей (36,6%), у 38 (63,4%) наблюдалось среднетяжелое течение заболевания.

К началу исследования большинство детей – 36 (60,0%) находились в периоде неполной ремиссии, 24 ребенка (40,0%) – в периоде полной ремиссии.

Влажный кашель беспокоил 32 детей (53,3%), из них у 21,8% с эпизодами ночного приступообразного кашля.

Влажные хрипы выслушивались у 17 (28,3%) детей, единичные сухие свистящие – у 18 (30,0%).

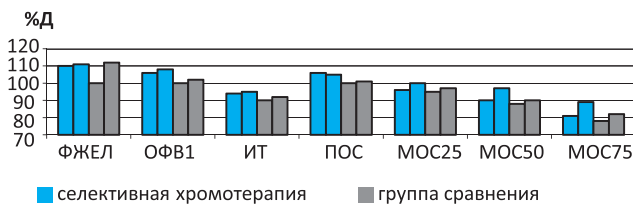
У 38,9% детей, находившихся в периоде неполной ремиссии бронхиальной астмы, отмечалось умеренное снижение средних значений скоростных показателей. В целом по группе все показатели компьютерной флоуметрии сохранялись в пределах нормальных величин.

Анализ пиковой скорости выдоха перед началом лечения по данным пикфлоуметрии в целом по группе не выявил снижения среднего значения данного показателя –  $80,36 \pm 1,82\%$ Д.

У всех детей по данным кардиоинтервалографии выявлена вегетативная дисфункция.

По результатам психологического исследования выявлено повышение уровня тревожности у всех детей.

**Рисунок 1. Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой, %Д**



По данным цветового теста Люшера, показатель суммарного отклонения от аутогенной нормы ( $CO > 8$ ) до проведения селективной хромотерапии был повышен у 86,6% детей, индекс нарушения работоспособности – у половины обследованных детей, у 81,7% детей регистрировалось повышение индекса тревоги.

Анализ данных мониторингирования пульсоксиметрии до начала лечения показал, что кислородная сатурация крови находилась в целом по группе на нижней границе нормальных значений у всех детей.

В ходе исследования была выявлена выраженная положительная динамика основных клинических симптомов бронхиальной астмы в ответ на проводимую терапию у детей основной группы.

В ответ на курсовое воздействие селективной хромотерапии зеленого спектра была выявлена положительная динамика основных клинических симптомов бронхиальной астмы. Так, под влиянием селективной хромотерапии уже к 4-й процедуре отмечалось снижение частоты кашля у 30% детей, после 5-й процедуры положительная динамика данного симптома стала более отчетливой – продуктивность кашля увеличилась у половины детей, к концу курса лечения у всех детей кашель исчез.

Благоприятные изменения аускультативной картины отмечались уже к середине курса лечения – сухие свистящие и влажные хрипы исчезли у половины детей, к концу лечения данный симптом не беспокоил ни одного ребенка.

У детей, не получавших физиотерапию, положительная динамика клинических симптомов заболевания и аускультативной картины была менее выраженной.

Для объективной оценки бронхиальной проходности всем детям проводилось исследование функции внешнего дыхания методом компьютерной флоуметрии. Под воздействием комплексного лечения с включением монохроматического поля-

ризованного света зеленого спектра показатели компьютерной флоуметрии у детей, имевших нарушения бронхиальной проходности, нормализовались. На фоне лечения отмечалось достоверное повышение скоростных показателей по данным кривой «поток-объем», преимущественно на уровне периферических бронхов – МОС50 и МОС75 ( $p < 0,02$ ) (рисунок 1, таблица 2). У детей, не получавших физиотерапию, увеличение показателей не было столь значимым.

Всем детям проводился мониторинг пиковой скорости выдоха (пикфлоуметрия), позволяющий определить максимальный объем скорости форсированного выдоха, свидетельствующий о степени обструкции дыхательных путей. Пикфлоуметрия, проводимая ежедневно до и после процедуры селективной хромотерапии, выявила достоверное увеличение средних значений этого показателя уже после третьей процедуры, к концу курса лечения положительная динамика стала более значимой и достоверной ( $с 80,36 \pm 1,82\%Д$  до  $92,61 \pm 1,58\%Д$ ,  $p < 0,001$ ), рисунок 2. Более выраженная динамика пиковой скорости выдоха была отмечена у детей, имевших сниженные показатели к началу лечения. У детей, не получавших физиотерапию, данный показатель увеличился в более поздние сроки.

Под влиянием курсового воздействия процедур селективной хромотерапии зеленого спектра отмечалось восстановление нормальной вегетативной реактивности у большинства детей (90%), что свидетельствовало об устранении вегетативной дисфункции. По данным кардиоинтервалографии регистрировалась нормализация как повышенных, так и пониженных показателей исходного вегетативного статуса. К концу курса лечения в 2 раза увеличилось число детей с эйтонией, сократилось количество детей с симпатическим и ваготониче-

**Рисунок 2. Динамика пиковой скорости выдоха у детей с бронхиальной астмой, %Д**

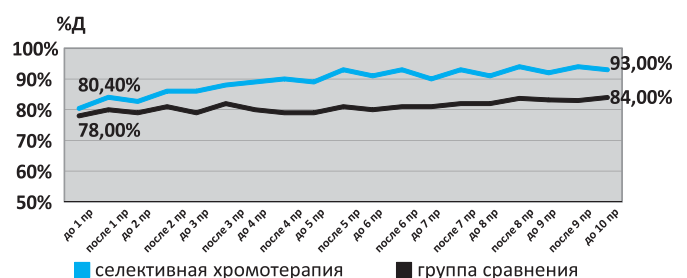


Таблица 2. Динамика показателей компьютерной флоуметрии у детей с бронхиальной астмой ( $M \pm m$ )

Показатель флоуметрии (в % к Д)	Группы	
	Основная (n=30)	Сравнения (n=30)
ФЖЕЛ	110,72±3,49	105,99±3,95
	111,45±2,79	112,34±2,72
ОФВ1	106,81±2,91	100,18±3,97
	108,42±2,53	102,96±2,66
ИТ	94,90±1,25	90,28±2,97
	95,48±1,16	92,25±2,06
ПСВ	105,21±3,41	100,56±3,54
	109,63±3,86	101,67±3,26
МОС25	96,18±3,63	95,69±3,59
	100,06±3,75	97,83±3,04
МОС50	90,03±3,98	88,94±3,57
	97,24±3,98*	90,58±3,44
МОС75	81,15±3,72	78,53±3,39
	89,06±3,69*	82,74±2,36

**Примечания:** 1. В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения.

2. \* Достоверность различий до и после лечения:  $p < 0,02$ .

ским типами реактивности на 30 и 15% соответственно.

Анализ результатов психологического исследования показал благоприятное влияние монохроматического поляризованного света зеленого спектра на показатели психологического статуса у детей с бронхиальной астмой.

Проведенный тест тревожности (психологическая диагностика уровня тревожности для детей 4–7 лет Р. Тэммл, М. Дорки, В. Амен по 14 сюжетным картинкам с целью исследования тревожности ребенка по отношению к ряду типичных для него жизненных ситуаций общения с другими людьми) показал, что на фоне лечения у 92% детей индекс тревожности снизился с высокого ( $69,47 \pm 1,60\%$ Д) уровня, свидетельствующего о недостаточной эмоциональной приспособленности ребенка к тем или иным социальным ситуациям, до среднего уровня ( $42,81 \pm 2,67\%$ Д).

У детей 8–12 лет психологическая диагностика уровня тревожности проведена по шкалам явной тревожности для детей (The Children's Form of Manifest Anxiety Scale – CMAS) в адаптации А.М. Прихожан, доказавшей достаточно высокую клиническую эффективность и продуктивность применения данного метода. Проведенное тестирова-

ние показало, что на фоне лечения у 94% детей уровень тревожности снизился, из них у 89% детей он нормализовался с  $24,3 \pm 2,92$  до  $15,4 \pm 3,89$  баллов.

По результатам психологического исследования, проведенного по данным цветового теста Люшера, показатель суммарного отклонения от аутогенной нормы ( $CO > 8$ ) до проведения селективной хромотерапии был повышен у 86% детей, индекс нарушения работоспособности – у половины обследованных детей, у 81% детей регистрировалось повышение индекса тревоги. На фоне проведения селективной хромотерапии зеленого спектра регистрировалось достоверное снижение индекса нарушения работоспособности с  $10,15 \pm 1,25$  до  $6,03 \pm 1,46$  у всех детей ( $p < 0,05$ ), имевших исходно повышенный показатель, а также достоверное снижение показателя суммарного отклонения от аутогенной нормы у 90% из них с  $10,23 \pm 1,41$  до  $6,14 \pm 1,25$ ,  $p < 0,05$ . Положительная динамика индекса тревоги отмечалась у 92% детей (с  $5,18 \pm 1,22$  до  $1,48 \pm 0,99$ ,  $p < 0,05$ ).

Результаты психологического исследования детей, не получавших физиотерапию, показали сохранение у них недостаточной эмоциональной приспособленности к социальным ситуациям, а также высокий уровень тревожности.

Всем детям проводилось мониторинговое наблюдение показателей пульсоксиметрии. Анализ данных до начала лечения показал, что кислородная сатурация крови находилась в целом по группе на нижней границе нормальных значений у всех детей. На фоне проводимого лечения, сопровождавшегося нормализацией бронхиальной проходимости, показатели пульсоксиметрии достоверно возросли с  $95,94 \pm 0,06\%$  до  $98,91 \pm 0,05\%$ ,  $p < 0,01$ . У детей, не получавших физиотерапию, динамика показателя была менее выраженной.

Эффективность применения селективной хромотерапии у детей с бронхиальной астмой составила 93%, что достоверно выше, чем у детей, не получавших физиотерапию ( $77\%$ ,  $p < 0,05$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая высокую терапевтическую эффективность применения селективной хромотерапии зеленого спектра в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой среднетяжелого течения, находившихся в периоде неполной ремиссии заболевания, благоприятное влияние нового метода на клиническое течение, бронхиальную проходимость, функциональное состояние вегетативной нервной системы и психоэмоциональный статус детей, хорошую переносимость процедур и отсутствие побочных реакций, показана возможность внедрения метода в практику детских лечебно-профилактических медицинских организаций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями : руководство для врачей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова и др. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 264 с.
2. Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Хан, Д.А. Иванова и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012. Т. 89, № 6. С. 47–53.
3. Технологии медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Хан, Н.Б. Корчажская и др. // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2017, № 2 (140). С. 28–36.
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
5. Хан М.А., Кривцова Л.А., Демченко В.И. Физиотерапия в педиатрии. М.: изд-во ФГБУ «РНИЦ МРиК» МЗРФ, 2014. С. 59–62.
6. Научные основы применения полихроматического поляризованного света в детской физиотерапии / М.А. Хан, М.А. Рассулова, Е.Л. Вахова и др. // Физиотерапевт. 2016. № 4. С. 55–61.
7. Применение полихроматического некогерентного света в педиатрии: метод. рекомендации / М.А. Хан, О.М. Конова и др. Изд-во РНИЦ восстановительной медицины и курортологии. М., 2006. 24 с.
8. Хан М.А., Лян Н.А. Болезни органов дыхания. В кн.: Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство. Краткое изд. под ред. Г.Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 452–457.
9. Современные технологии светотерапии в медицинской реабилитации детей / М.А. Хан, А.И. Чубарова, И.В. Погонченкова и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. Т. 94, № 6. С. 45–52.
10. Возможности применения полихроматического поляризованного света в педиатрии / К.В. Котенко, М.А. Хан, Е.Л. Вахова, и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2016. № 4. С. 33–40.
11. Лян Н.А., Хан М.А., Вахова Е.Л. Применение полихроматического поляризованного света у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016. № 3 (46). С. 8–13.
12. Точилина О.В., Андреева И.Н., Доронина Т.Н. Современные аспекты визуальной цветотерапии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 4 (56). С. 13–15.
13. Крючкова А.В. Современные представления о вопросе светолечения больных бронхиальной астмой: обзор литературы // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. XVIII, № 2. С. 289–293.
14. Крючкова А.В. Светодиодная хромотерапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43. Воронеж, 2006. 102 с.: ил.